

**Zur Kenntnis der Tetrazolsynthese  
durch Azidierung von Nitrilen,  
Oxazolonen-(5) und  $\Delta^2$  - Oxazolinen**

Willy Bernheim

1962





Digitized by the Internet Archive  
in 2026





**Zur Kenntnis der Tetrazolsynthese  
durch Azidierung von Nitrilen,  
Oxazolonen-(5) und  $\Delta^2$ -Oxazolinen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der  
Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
**Willy Bernheim**  
aus Augsburg



München 1962

Berichterstatter: 1. Professor Dr. H. BEHRINGER  
2. Professor Dr. R. HUISGEN

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Mai 1962

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Organische Chemie der Universität München auf Anregung und unter Leitung von Herrn Professor Dr. H. Behringer in der Zeit vom Januar 1957 bis November 1961 ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Professor Dr. H. Behringer

möchte ich an dieser Stelle für sein Interesse an meiner Arbeit und seine stete, wertvolle Beratung ganz besonders herzlich danken.

Ebenso möchte ich mich bei dem Direktor des Instituts, Herrn Professor Dr. R. Huisgen, bedanken für die Förderung meiner Ausbildung und sein freundliches Entgegenkommen bei der Übernahme des Korreferats.

Mein Dank gilt auch Frau M. Schwarz und den Herren H. Schulz und G. Wandinger für die gewissenhafte Ausführung der Mikroanalysen, sowie Frau J. Wimmer, Fräulein H. Woletz und Herrn H. Huber für die Aufnahme der IR- und UV-Spektren.



# INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                       | Seite |
|-----------------------------------------------------------------------|-------|
| Einleitung .....                                                      | 7     |
| Zusammenfassung .....                                                 | 8     |
| 1) Synthese von Tetrazolen aus Nitrilen mit Aluminiumazid .....       | 9     |
| Versuche dazu .....                                                   | 34    |
| 2) Tetrazole aus Oxazolonen-(5) durch Azidolyse in 1,2-Stellung ..... | 18    |
| Versuche dazu .....                                                   | 43    |
| 3) Über die Azidolyse des Oxazonrings in 1,5-Stellung .....           | 22    |
| Versuche dazu .....                                                   | 49    |
| 4) Über die Reaktion von $\Delta^2$ -Oxazolinen:                      |       |
| a) Mit Stickstoffwasserstoffsäure .....                               | 28    |
| Versuche dazu .....                                                   | 52    |
| b) Mit NH-aziden Tetrazolen .....                                     | 30    |
| Versuche dazu .....                                                   | 52    |
| Literaturverzeichnis .....                                            | 57    |



## EINLEITUNG

Während das Cardiazol als zentrales Kreislaufanaleptikum in den Arzneischatz eingegangen ist, und eine Reihe anderer 1,5-disubstituierter Tetrazolderivate sehr interessante pharmakologische Wirkungen zeigen (vergl. die Aufzählung bei K. Kohl 1)), sind C-substituierte Abkömmlinge der Tetrazole mit freier 1,2-Stellung auf ihre pharmakologischen Eigenschaften hin noch kaum untersucht worden. Lediglich bei einigen N-Acylderivaten des 5-Aminotetrazols wurde ein positiv chronotroper und inotroper Effekt am isolierten Herzen festgestellt 2). Kürzlich fand man nun auch an dem von K. Kohl 3) erstmals synthetisierten 5-Hydroxymethyltetrazol eine beträchtliche analgetische und blutdrucksenkende Wirkung bei auffällig geringer Toxizität.

In Fortführung der von K. Kohl begonnenen Arbeit wurde - zunächst vornehmlich unter pharmakologischen Gesichtspunkten - die Synthese einer Anzahl noch unbekannter 5-substituierter Tetrazole nach dem von E. Wiberg und H. Michaud 4) angegebenen Azidierungsverfahren ausgeführt. Von besonderem Interesse schienen uns die Tetrazolaldehyde und -Aminosäuren, ein Gebiet, das bisher nur sehr spärlich bzw. überhaupt nicht bearbeitet worden ist. -

Wir beschränkten uns bei der Synthese nicht nur auf das Verfahren der Azidierung von Nitrilen, sondern benutzten auch die von H. Behringer und W. Grimme 5) aufgefundene Methode 1,5-disubstituierte Tetrazole aus Oxazolonen-(5) (Azlactonen) mit Stickstoffwasserstoffsäure herzustellen.

5-substituierte Tetrazole sind bekanntlich auch durch Azidierung von Iminoäthern mit Stickstoffwasserstoffsäure 6) zugänglich. Wir versuchten daher Oxazoline als cyclische Iminoäther der gleichen Reaktion zu unterwerfen. -

## ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der Nitrilazidierung gelang es zunächst die ungenügende Ausnutzung des teuren Natriumazids - ein Nachteil, worunter die Synthese bisher litt - von 22 auf nahe 80 Prozent zu steigern. Weiterhin konnte 5-Tetrazolylalanin und der monomer nur in Form seiner funktionellen Derivate zu erhaltende 5-Tetrazolaldehyd synthetisiert werden. Bei Halogenierungsversuchen am 5-(Diphenylmethyl)-tetrazol wurde ein interessanter, neuer Abbau des Tetrazolrings gefunden: Unter Stickstoffeliminierung entsteht Tolan bzw. Dibromtolan.

Auf dem Wege der Oxazonazidolyse konnte der  $\beta$ -(5-Phenyl-tetrazolyl-(1))-acetaldehyd gewonnen werden. Versuche zur Darstellung eines  $\beta$ -(Tetrazolyl-(1))-alanins, ausgehend von den jetzt leicht erhältlichen Tetrazolyl-1-essigsäuren, führten nicht zum Ziel.

An mehreren Beispielen wurde gefunden, dass bei entsprechender Substitution die Azidolyse von Azlactonen mit Stickstoffwasserstoffsäure nicht ausschliesslich in 1.2-Stellung, sondern zum Teil auch in 1.5-Position eintritt. Dabei entsteht über das jeweilige Säureazid über mehrere Zwischenstufen hinweg 5-monosubstituiertes Tetrazol.

Die Umsetzung von  $\Delta^2$ -Oxazolinen mit Stickstoffwasserstoffsäure verlief nicht in der erwarteten Richtung: Im Sinne einer "Pinner"-Spaltung 7) des primär entstehenden Oxazoliniumazids bilden sich die  $\beta$ -Azido-N-acyl-äthylamine.

Diese Art der Umsetzung liess vermuten, dass auch NH-azide Tetrazole mit Oxazolinen einer derartigen Acylaminoäthylierungsreaktion unterworfen werden können, was in der Tat der Fall ist. Die Reaktion verläuft überaus glatt zu 2-Acylaminoäthyltetrazolen, z.B. auch mit 2-Phenyl-oxazolin-4-carbonsäureisopropylester. Leider liess sich die auf diesem Wege leicht zugängliche N-Benzoylaminoverbindung des  $\beta$ -(5-Phenyl-tetrazolyl-(1.2))-alaninisopropylesters bisher nicht ohne Rückspaltung in das gesuchte N-Tetrazolyl-alanin überführen. -

## THEORETISCHER TEIL

### 1) SYNTHESE VON TETRAZOLEN AUS NITRILEN MIT ALUMINIUMAZID

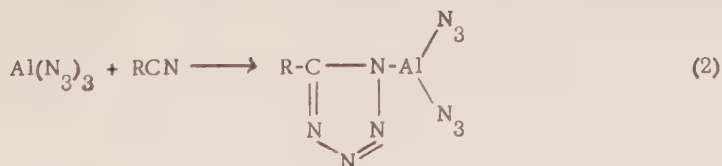
#### a) Versuche zur rationelleren Azidausnutzung

Den vielfach Vorteilen, welche die Tetrazolsynthese mit Aluminiumazid in hydroxylfreien Lösungsmitteln gegenüber der Anwendung von freier Stickstoffwasserstoffsäure in Benzol, Eisessig, bzw. Eisessig/Isopropanol oder Chloroform besitzt 8), steht der Nachteil der ungenügenden Azidausnutzung gegenüber. Bei grossen Ansätzen lässt sich zwar das nicht umgesetzte Azid in Form freier Stickstoffwasserstoffsäure abtreiben und wieder in das Alkalisalz zurückverwandeln. Zweifellos würde jedoch das Verfahren an Bedeutung gewinnen, wenn die Azidverwertung angemessen gesteigert werden könnte. Daher wurden am Beispiel des Benzonitrils systematische Versuche in dieser Richtung unternommen.

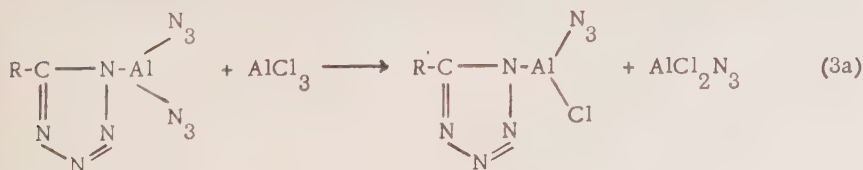
E. Wiberg und H. Michaud 4) verwendeten einen Überschuss von 1,5 Mol Natriumazid über die der Gleichung (1) entsprechenden Menge; die Ausnutzung des Azidstickstoffs erreichte so nur 22 Prozent:



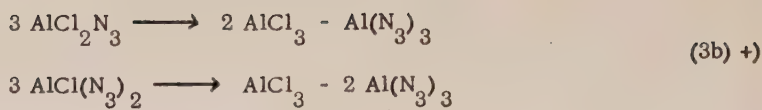
Da das Kochsalz im Lösungsmittel Tetrahydrofuran vermutlich quantitativ zur Abscheidung gelangt, dürfte alles Aluminium als Azid gebunden vorliegen; (1) stellt keine Gleichgewichtsreaktion dar. Der Stillstand der Nitrilazidierung bei einem Verhältnis 3 (bzw. 4.5)  $\text{NaN}_3 : \text{AlCl}_3$  mag seine Erklärung darin finden, dass das nach (2) entstandene gemischte Aluminiumtetrazolat-Azid nicht mehr zur Azidierung des Nitrils befähigt ist:



Es lag daher nahe, durch Zugabe von frischem Aluminiumchlorid im Sinne der Gleichung (3a) eine Rückbildung von Aluminiumazid zu erreichen, welches bei gleichzeitiger Zugabe von frischem Nitril dieses wieder azidieren könnte:



und



In den folgenden Versuchen wurde nun von vorne herein das Verhältnis Natriumazid : Aluminiumchlorid vermindert und auch das Verhältnis Natriumazid : Benzonitril herabgesetzt. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefasst (Legende Seite 61):

| Versuch - Nr. | Gesamtreakt. Zeit in Std. | Benzonitril in Mol/l | NaN <sub>3</sub> in Mol/l | AlCl <sub>3</sub> in Mol/l | NaN <sub>3</sub> /Nitril | NaN <sub>3</sub> /AlCl <sub>3</sub> 3 : 1 nach Gl.1 | Ausb. an Phenyltr. in %/Nitril | Ausnutzung des Azidstickstoffs in % | Verhältnis der Ausbeute NaN <sub>3</sub> /Phenyltriazol |
|---------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| ++)           | 24                        | 0.75                 | 3.5                       | 0.75                       | 4.5                      | 4.5                                                 | 100                            | 22.2                                | 0.22                                                    |
| 1             | 18                        | 0.62                 | 0.85                      | 0.77                       | 1.37                     | 1.0                                                 | 54                             | 38                                  | 0.71                                                    |
| 2             | 37                        | 0.62                 | 0.85                      | 0.77                       | 1.37                     | 1.0                                                 | 61                             | 42.5                                | 0.70                                                    |
| 3             | 15                        | 0.73                 | 0.88                      | 0.73                       | 1.2                      | 1.2                                                 | 80                             | 63                                  | 0.78                                                    |
| 4             | 16                        | 0.73                 | 0.73                      | 0.73                       | 1.0                      | 1.0                                                 | 78                             | 78                                  | 0.95                                                    |

Durch einen Überschuss an Aluminiumchlorid gegenüber der nach Gleichung (1) erforderlichen Menge an Natriumazid, kann die Azidausnutzung bei einem Verhältnis NaN<sub>3</sub> : AlCl<sub>3</sub> = 1 : 1 leicht nahe 80 Prozent gebracht werden, wobei die Tetrazolausbeute nur um rund 5 % gegenüber dem ursprünglichen Verfahren absinkt. (Wir konnten die von Wiberg und Michaud angegebenen Ausbeuten von 100 % nicht erreichen). -

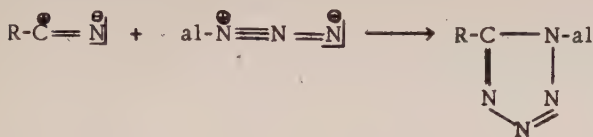
Die hier beschriebene Darstellungsweise von Tetrazolen besteht in der Umsetzung von in situ (aus wasserfreiem Aluminiumchlorid und Natriumazid in Tetrahydrofuran) erzeugtem Aluminiumazid mit Nitrilen.

Auf diese Weise lassen sich in einer Cycloaddition aliphatische und aromatische Nitrile in sehr guten Ausbeuten zu Tetrazolen umsetzen. Diese sehr schonende Methode gestattet es ferner den Tetrazolring aus solchen Nitrilen aufzu-

+) Als Azidierungsmittel können auch die gemischten Chloroazide in Frage kommen.

++) Nach Angaben von H. Wiberg und H. Michaud 4).

bauen, bei denen Amid- und sogar Estergruppen im Rest R vorhanden sind:

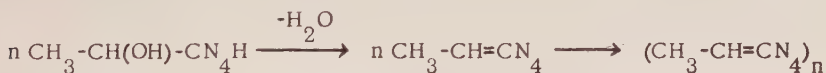


In Fortführung der von K. Kohl begonnenen Arbeit wurde zunächst das 5-(1-Hydroxyäthyl)-tetrazol dargestellt. Seine Synthese war im Hinblick auf die analgetische Wirkung des 5-Hydroxymethyl-tetrazols von Interesse; aus  $\alpha$ -Acetoxypionitril erhielt man das gewünschte Tetrazol in 70 proz. Ausbeute.

Versuche, die Hydroxylgruppe wie beim Hydroxymethyltetrazol gegen Halogen zu substituieren, sind bisher nicht geglückt. Mit Thionylchlorid erfolgte bei Raumtemperatur keine Reaktion. Beim Erwärmen auf 50° entstand eine zähe, braune, wasserunlösliche Masse.

Dasselbe Resultat ergab Phosphorpentachlorid in Phosphoroxychlorid, selbst bei tiefen Temperaturen. Die Umsetzung mit Jodwasserstoffsäure lieferte nach fünfstündigem Erhitzen auf 80° lediglich Ausgangsmaterial.

5-Chlormethyltetrazol eliminiert unter der Einwirkung von Basen Chlorwasserstoff, wobei polymeres Methylentetrazol entsteht. Es ist nicht ausgeschlossen, dass unter den obigen Bedingungen das Hydroxyäthyltetrazol Wasser abspaltet und 5-Äthylidentetrazol liefert, das dann polymerisiert:



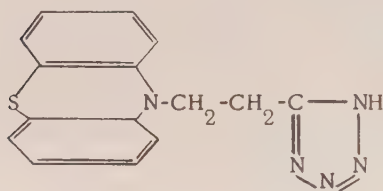
Das isomere 5-(2-Hydroxyäthyl)-tetrazol wurde durch Azidieren von  $\beta$ -Methoxypropionitril und anschliessender Ätherspaltung mit Bromwasserstoffsäure erhalten. -

Während bereits eine Anzahl von 5-Aminoalkyl-tetrazolen von K. Kohl synthetisiert wurden, war noch kein Beispiel eines entsprechenden Schwefelabkömmlings bekannt. Im Hinblick auf eine mögliche pharmakologische Wirkung wurde aus 5-Chlormethyltetrazol und p-Thiokresol-Natrium in 65 proz. Ausbeute das 5-(p-Tolylmercaptomethyl)-tetrazol hergestellt. -

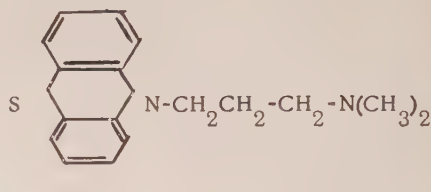
In 5-Stellung substituierte Tetrazole mit ungesättigter Seitenkette in Konjugation zum heterocyclischen Ring und freier 1(2)-Position waren bisher noch nicht bekannt. Kohl versuchte vergeblich Acrylnitril zu azidieren. Dagegen liess sich trans-Zimtsäurenitril in 80 proz. Ausbeute glatt zum 5-( $\beta$ -Styryl)-tetrazol umsetzen. Die Verbindung kristallisiert mit einem Mol Wasser, das sie erst beim Erhitzen im Hochvakuum auf 140° verliert. Styryltetrazol lässt sich mit Brom leicht

zum Dibromstyryltetrazol umsetzen. Ein Austausch beider Bromatome gegen den Acetoxy- bzw. Benzoxyrest mit Kaliumacetat bzw. -benzoat in Alkohol liess sich jedoch nicht erreichen. Bei der Aufarbeitung wurde neben Kaliumbromid auch Benzoessäure und Benzoessäureäthylester isoliert. Letzterer verdankt seine Entstehung vermutlich der Alkoholyse einer primär durch Halogenaustausch gegen den Benzoxyrest auftretenden Benzoessäureestergruppierung. -

Auf Vorschlag von pharmakologischer Seite wurde das 5-B-(9-Phenothiazinyl)-äthyltetrazol I hergestellt. Es enthält ein dem Megaphen 10) II ähnliches Grundgerüst. Es entstand aus dem Phenothiazinyladdukt an Acrylnitril durch Azidierung in fast quantitativer Ausbeute:



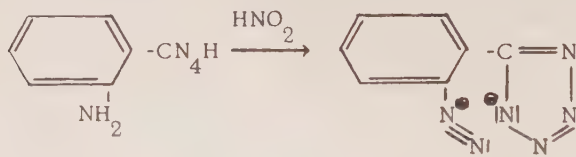
I



II

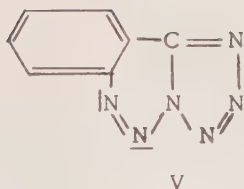
Das von K. Kohl hergestellte 5-(o-Nitrophenyl)-tetrazol konnte bei Raumtemperatur unter Normaldruck leicht mit Raney-Nickel zum 5-(o-Aminophenyl)-tetrazol hydriert werden. Es lässt sich diazotieren und koppelt mit  $\beta$ -Naphthol zu einem roten Farbstoff. Das Diazoniumsalz detoniert bereits bei leichtem Schlag.

Die Umwandlung von III in das innermolekulare, betainartige Diazonium-tetrazolat IV oder des damit ring-ketten-tautomeren Systems V gelang nicht:



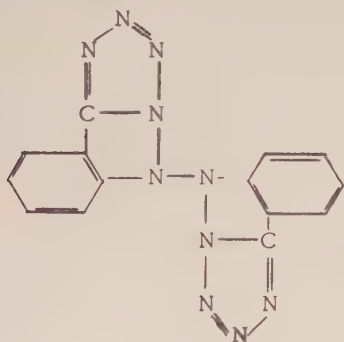
III

IV



V

Bei der Hydrierung von 5-(o-Nitrophenyl)-tetrazol wurde stets als Nebenprodukt eine orangefarbene, hochschmelzende (297°), neutrale Substanz mit der Bruttozusammensetzung  $C_{14}H_8N_{10}$  isoliert. Das Produkt zeigt im IR-Spektrum weder eine NH-Schwingung noch eine Azidbande. Auch im UV-Bereich tritt keinerlei für eine Azogruppe typische Extinktion auf. Molekulargewichtsbestimmungen konnten wegen der extrem schlechten Löslichkeit nicht durchgeführt werden. Wir stellen Formel VI zur Diskussion:

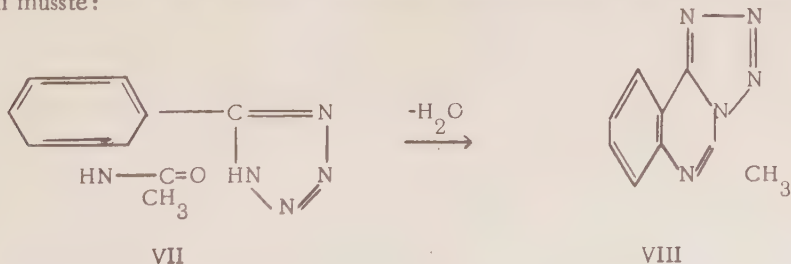


VI

Diese Struktur enthält eine durchlaufende Kette von 10 N-Atomen und einen an einen Fünfring ankondensierten Tetrazolylrest; die entsprechenden isomeren Azide wurden weit häufiger beobachtet 11).

Die Acetylierung der Aminogruppe von III mit Essigsäureanhydrid verlief ohne zusätzliches Erwärmen innerhalb von 10 Minuten in fast quantitativer Ausbeute.

Beim halbstündigen Erhitzen auf dem Dampfbad wurde bei einem Versuch ein Gemisch einer sauren und einer neutralen Substanz erhalten. Beide liessen sich leicht durch Bicarbonat trennen. Der saure Bestandteil erwies sich als 5-(o-Acetamino-phenyl)-tetrazol VII, während die neutrale Verbindung, die im IR-Spektrum weder eine NH- noch eine Azidbande aufweist, vermutlich ein tricyclisches Ringsystem VIII darstellt, das durch Wasserabspaltung aus VII entstanden sein musste:

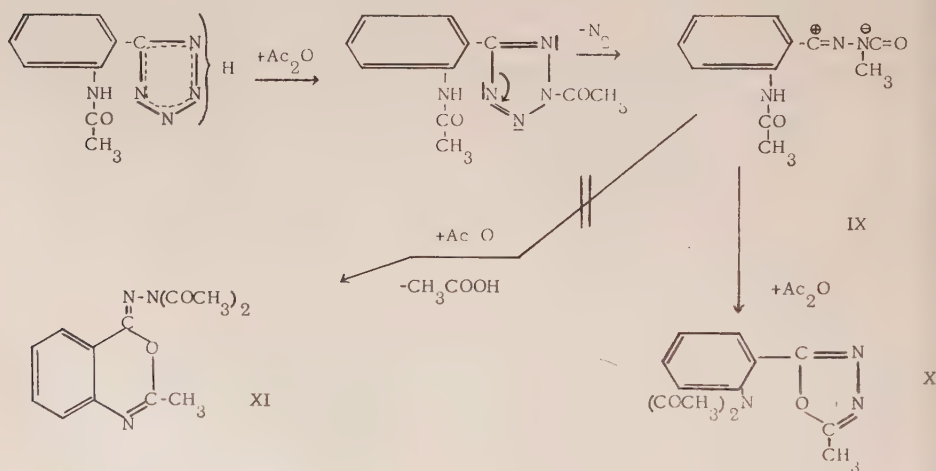


VII

VIII

Leider ist es nur ein einziges Mal gelungen VIII zu erhalten. Bei zahlreichen Versuchen unter wechselnden Bedingungen konnte entweder nur Acetaminophenyl-

tetrazol oder ein stickstoffärmeres Abbauprodukt isoliert werden. Im letzteren Fall war offensichtlich der nach R. Huisgen und Mitarbeiter 12) über das entsprechende Nitrilimin IX zu formulierende Abbau des Tetrazolrings eingetreten, wobei sich das Oxidiazolderivat X bildet. Eine Stabilisierung durch Ringschlussreaktion mit dem Carbonylsauerstoff der Acetanilidgruppe zum Benzoxazinon-4-Derivat XI wäre ebenfalls denkbar; jedoch sollte dieses Produkt mit Stickstoffwasserstoffsäure reagieren, was nicht der Fall ist. Da bei der Acetylbestimmung von X drei Mol-äquivalent Essigsäure erfasst werden und im IR-Spektrum keine NH-Schwingung auftritt, scheint die Aminogruppe doppelt acetyliert zu sein:

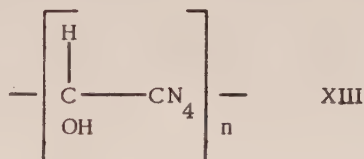
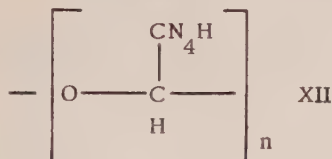


Das Gebiet der Tetrazolaldehyde ist bisher fast garnicht bearbeitet worden. Unseres wissens ist überhaupt noch kein Vertreter dieser Körperklasse in freier Form dargestellt worden. Auch der von O. Gryszkiewicz-Trochimowski 13) dargestellte 2-Methyltetrazolaldehyd wurde vom Autor nur als Semicarbazon charakterisiert.

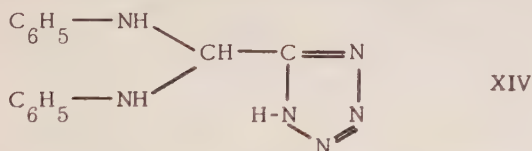
Bereits K. Kohl hatte versucht, durch Oxydation von 5-Hydroxymethyltetrazol zum Ziel zu gelangen. Auch unsere eigenen Versuche vom 5-( $\beta$ -Styryl)-tetrazol über die Diacetoxyverbindung zum Aldehyd zu kommen, waren - wie bereits weiter oben erwähnt - erfolglos. Daher wurde die Azidierung von Diacetoxyacetonitril versucht. Bei der stets sauer erfolgenden Aufarbeitung der Azidierungsansätze sollte das primär entstehende Acetal gespalten werden. Es zeigte sich jedoch, dass der Aldehyd nicht in freier Form rein dargestellt werden kann. Beim Versuch, die Rohprodukte, welche die üblichen Aldehydreaktionen teilweise zögernd zeigten, im Hochvakuum zu destillieren, trat jedesmal explosionsartige

Zersetzung ein. Auch die übrigen Eigenschaften der Rohprodukte wichen teilweise sehr erheblich von den zu erwartenden ab: Wasserunlöslichkeit, Ätherlöslichkeit und sehr langsame Auflösung in Bicarbonat.

Die Annahme einer Wasserstoffbrückenbindung, die intermolekular zwischen Carbonylsauerstoff und Ringstickstoff auftritt, kann die starken Abweichungen im Verhalten des Aldehyds sicherlich nicht erklären. Von den Strukturmöglichkeiten XII und XIII für das Oligomere scheidet die Formel XII als die einer stark aziden Verbindung aus. XIII verdient auch deshalb den Vorzug, weil der N-Tetrazolylrest nucleophile Eigenschaften besitzt:

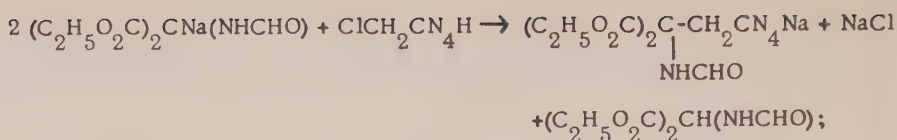


Eine Rückspaltung und Acetalisierung des oligo- oder polymeren Aldehyds ist nicht gelungen, dagegen konnten die üblichen charakteristischen Aldehydderivate synthetisiert werden: Dinitrophenylhydrazon, Oxim und Thiosemicarbazon. Auch gelang eine Kondensation des polymeren Aldehyds mit Thiohydantoin in Acetanhydrid in bescheidener Ausbeute. Bei der Umsetzung des Aldehyds mit Anilin wurde nicht das erwartete Azomethin, sondern eine Dianilinoverbindung XIV gewonnen. Es handelt sich dabei nicht um das tetrazolsaure Salz der Schiff'schen Base des Aldehyds; die Substanz ist in Wasser völlig unlöslich und aus alkalischer Lösung kann mit Äther kein Anilin ausgeschüttelt werden:

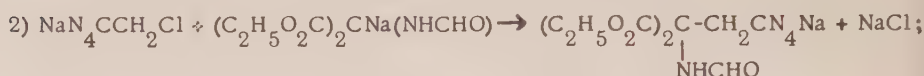


Vom Aldehyd aus mit Hilfe der Erlenmeyer-Synthese oder durch Entschwefelung des erwähnten Thiohydantoinkondensationsproduktes zum 5-Tetrazolyl-alanin zu gelangen, war präparativ ohne Wert, da K. Kohl 14) in orientierenden Versuchen bei der Umsetzung von 5-Chlormethyltetrazol mit Formaminomalonester die Bildung der Aminosäure beobachtet hat.

Allerdings verwendete Kohl auf ein Mol Tetrazol zwei Mol Na-Formaminomalonester, in der Meinung, dass zunächst das eine Mol des Natriumsalzes vom stark sauren Tetrazol verbraucht wird und erst das zweite Mol die Kondensation mit der Chlormethylgruppe des Tetrazols eingeht:

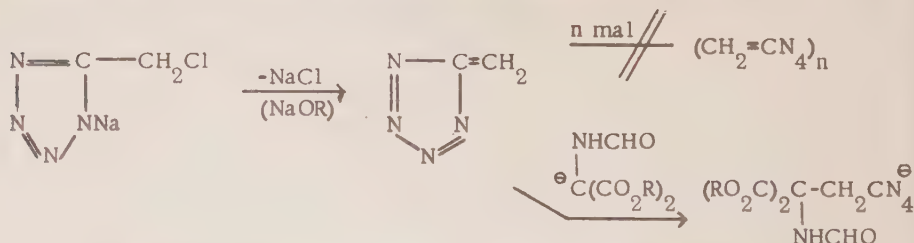


Die naheliegende Möglichkeit, die nach der Gleichung zur Neutralisation der Tetrazolsäure erforderliche Base in Form von einem Mol Alkoholat einzusetzen und nur ein Mol Formaminomalonester zu verwenden, liess sich verwirklichen:



Parallelversuche mit verschiedenen Molverhältnissen ergaben stets die gleichen Ausbeuten. Ein Vorteil gegenüber der Kohl'schen Methode ist ferner die bei weitem einfachere Aufarbeitung. Ein Überschuss an Formaminomalonsäurediäthylester liefert bei der sauren Hydrolyse Glycin, das nur sehr schwer vom Tetrazolylalanin abgetrennt werden kann. Weiterhin erwies sich das Arbeiten in absolutem Isopropanol als zweckmässig; die hierbei eintretende Umesterung liefert als Kondensationsprodukt  $\beta$ -Tetrazolyl- $\alpha$ -äthoxyformaminopropionsäure-isopropylat, das im Gegensatz zum Äthylester fest ist und leicht isoliert werden kann.

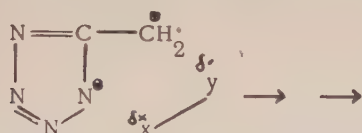
Es scheint nicht ausgeschlossen, dass die Reaktion über die Zwischenstufe eines Methylentetrazols abläuft, das man sich durch innermolekulare Chlorwasserstoffabspaltung aus 5-Chlormethyltetrazol durch Natriumalkoholat entstanden denken kann. Obwohl kein polymeres Methylentetrazol 15) gefunden wurde, ist die Annahme eines solchen Ablaufs dennoch gerechtfertigt, wenn die Reaktion mit dem stark nucleophilen Carbanion entsprechend rasch verläuft:



Eine Polymerisation des Chlormethyltetrazols unter HCl-Eliminierung lässt sich leicht erreichen, wenn man Trimethylamin in inertem Lösungsmittel auf Chlormethyltetrazol einwirken lässt. Die innermolekulare HCl-Abspaltung bei Zimmertemperatur ist innerhalb weniger Stunden quantitativ.

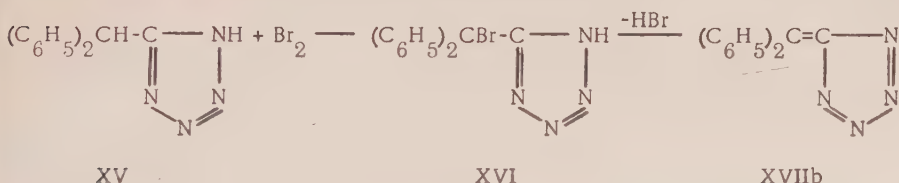
Es lag nun nahe zu untersuchen, ob das unter diesen Bedingungen intermediär

gebildete Methylentetrazol statt mit sich selbst nicht auch mit einem geeigneten Acceptor im Sinne einer 1.3 dipolaren Addition zu reagieren vermag:



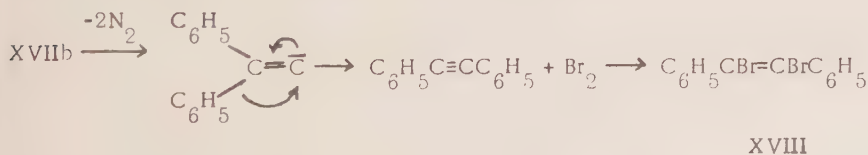
Zahlreiche Versuche mit Cyclohexadien oder Acetylendicarbonsäureester als Abfangreagentien schlugen jedoch fehl. Stets war die Polymerisation die bevorzugte Reaktion.

Das von K. Kohl bereits dargestellte 5-Diphenylmethyl-tetrazol XV wurde von uns zu Bromierungsversuchen herangezogen, in der Absicht, möglicherweise über das Bromderivat XVI zum eventuell isolierbaren oder wenigstens nachweisbaren 5-Diphenylmethylen-tetrazol XVIIb zu gelangen, das gegenüber dem 5-Methylentetrazol XVIIa weniger polymerisationsfreudig sein dürfte:



Alle Versuche, die bromierte Verbindung XVI aus XV mit Brom im UV-Licht, mit Bromsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff oder mit Brom in  $\text{CCl}_4$  bei  $100^\circ$  im Bombenrohr zu erhalten, misslangen. Stets wurde das Ausgangsmaterial zurückerhalten. Bei der Bromierung im Rohr bei  $150^\circ$  wurde ein stickstoffreies Produkt isoliert, das sich als Tolandibromid erwies.

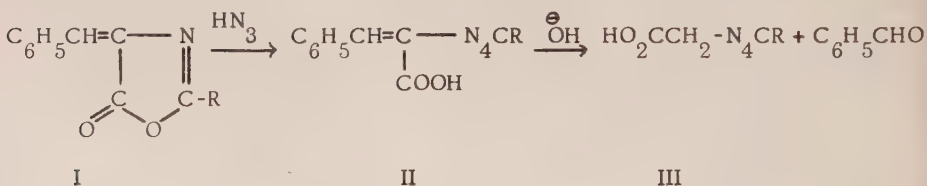
Als Vorschlag für einen Mechanismus dieses interessanten neuen Abbaus des Tetrazolrings möchten wir primär eine unter diesen verschärften Bedingungen wohl doch eintretende Bromierung des tertiären C-Atoms annehmen. Das Bromid XVI konnte dann Bromwasserstoff verlieren und das Methylentetrazol XVIIb liefern. Bei der hohen Reaktionstemperatur würde XVIIb dann zwei Mol Stickstoff abspalten, wobei am C-5-Atom des Tetrazolrings ein Elektronensextett hinterbleibt. Durch Wanderung einer Phenylgruppe sollte Stabilisierung zum Diphenylacetylen erfolgen. Dieses addiert sekundär überschüssiges Brom zum Tolandibromid XVIII:



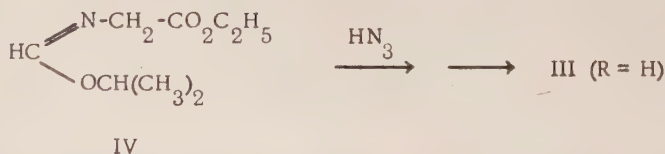
Die intermolekulare Halogenwasserstoffabspaltung bei Tetrazolen wurde neuerdings auch von M. Matner untersucht. Er konnte feststellen, dass 5-Tetrazolyl-phenylchloromethan in inertem Lösungsmittel schon ab 140° mit erheblicher Geschwindigkeit HCl verliert. -

## 2) TETRAZOLE AUS OXAZOLONEN-(5) DURCH AZIDOLYSE IN 1.2-STELLUNG

Nach H. Behringer und W. Grimme <sup>5)</sup> verläuft die Azidolyse von Oxazolonen-(5) glatt und mit sehr guten Ausbeuten unter Bildung von 1,5-disubstituierten Tetrazolen (z.B. I — II):

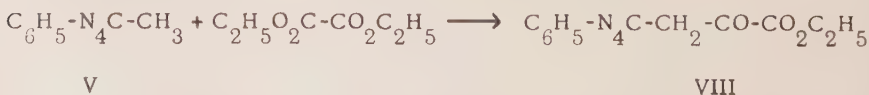


K. Müller-Pathle konnte aus Benzylidenoxazolonen I ( $R = CH_3, C_6H_5$ ) durch Alkalispaltung der entsprechenden  $\alpha$ -(Tetrazolyl-1)-zimtsäuren II die Tetrazolyl-essigsäuren III gewinnen. Da der Grundkörper der Reihe III ( $R = H$ ) auf diesem Weg nicht zugänglich ist, wurde er aus dem N-Äthylacetat des Isopropoxyformiminoäthers IV durch Azidierung mit Stickstoffwasserstoffsäure dargestellt:

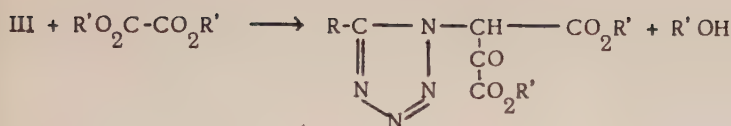


In diesem Fall erhält man zunächst den Tetrazolyl-1-essigsäure-äthylester.

Schon im 1-Phenyl-5-methyltetrazol V sind die Wasserstoffatome der Methylgruppe durch die elektronenanziehende Wirkung des Tetrazolrings so stark azidifiziert, dass sie zur Kondensation mit Oxalester befähigt sind 16):

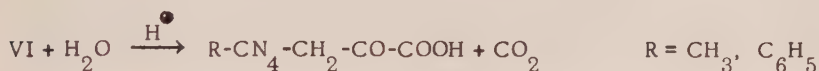


Es war deshalb zu erwarten, dass die genannten Tetrazolyl-1-essigsäureester ganz besonders leicht kondensieren würden:



In der Tat wurden so in guten Ausbeuten (bis 75 %) die entsprechenden 5-(Tetrazolyl-1)-oxalessigester VI erhalten.

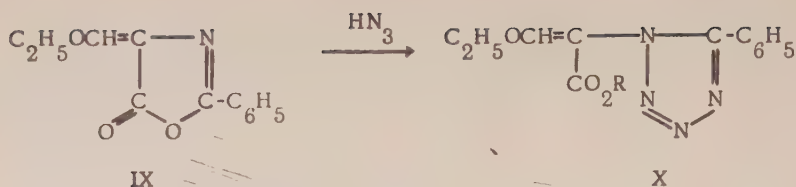
Es war beabsichtigt, hieraus die zugehörigen  $\beta$ -(5-R-tetrazolyl-1)-alanine zu synthetisieren. Zuerst wurde die saure Verseifung von VI zur Brenztraubensäure VII untersucht:



VII

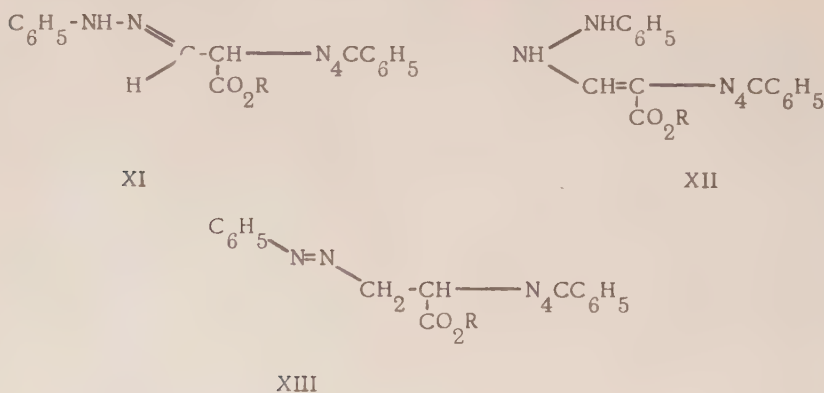
Das freigesetzte  $\text{CO}_2$  wurde mit Stickstoff ausgetrieben und als Bariumcarbonat gefällt. Nur etwa 50 % von VI decarboxylierte unter den gewählten Bedingungen, während die andere Hälfte dabei zu Oxalsäure und Tetrazolylessigsäure zurückgespalten bzw. verseift wurde. Das Hydrolysegemisch enthält Oxalsäure, Tetrazolylessigsäure und Tetrazolyl-brenztraubensäure. Alle drei Säuren haben so ähnliche Löslichkeitseigenschaften, dass sich keine Trennung durch Kristallisation erreichen liess. In Form des wohlkristallisierten Dinitrophenylhydrazons bzw. Phenylhydrazons konnte die Ketosäure aber glatt abgetrennt werden. Eine katalytische Hydrierung des durch das IR-Spektrum charakterisierten Phenylhydrazons unter N-N-Spaltung zur  $\alpha$ -Aminosäure nach Bodendorf 17) misslang überraschenderweise. Alle Versuche lieferten das Ausgangsmaterial zurück; oberhalb 100° im Autoklaven trat Zersetzung ein. Ein Oxim liess sich trotz zahlreicher Versuche nicht isolieren. Im Gegensatz hierzu gelang es leicht, aus dem (1-Phenyl-tetrazolyl-(5))-brenztraubensäureäthylester VIII ein Oxim zu erhalten. Dieses lässt sich bei Raumtemperatur glatt hydrieren. Beim sauren Verseifen des Esters fällt das Hydrochlorid des  $\beta$ -(1-Phenyl-tetrazolyl-(5))-alanins an, das als 3-Phenyl-thiohydantoinderivat gekennzeichnet wurde. -

2-Phenyl-4-äthoxymethylen-oxazolon IX lässt sich ebenso glatt wie die Arylidenoxazolone bei Raumtemperatur mit Stickstoffwasserstoffsäure azidieren und gibt in guten Ausbeuten (80 %)  $\alpha$ -(5-Phenyl-tetrazolyl-(1))- $\beta$ -äthoxy-acrylsäure X (= H):

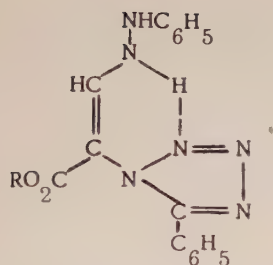


Durch Veresterung mit absol. Äthanol und Chlorwasserstoff liess sich der Äthylester X ( $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$ ) gewinnen, der aber weder destilliert noch kristallisiert werden konnte. Er lieferte ein kristallines, sandfarbenes Phenylhydrazon, das mit wasserabspaltenden Mitteln einen Pyrazolonring schliessen sollte. Nach einstündigem Kochen mit Acetanhydrid wurde ein zitronengelbes, neutrales, um  $30^\circ$  höher schmelzendes Produkt mit den gleichen Analysenwerten isoliert.

Für diese beiden isomeren Ester sind die drei tautomeren Formen XI, XII und XIII zu diskutieren, von denen XI ein "echtes" Phenyl-hydrazon ist, während XII als trans-Enamin keinen Pyrazolonringschluss geben sollte:

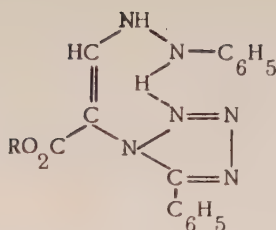


Im IR-Spektrum des gelben, höherschmelzenden Isomeren fehlt die NH-Streckschwingung, die beim sandfarbenen Ester bei  $3300/\text{cm}$  erscheint. Hiernach kommt für das Essigsäureanhydrid-Umlagerungsprodukt wohl nur die Konstitution XIII in Frage. Beim tieferschmelzenden Ester-Phenylhydrazon spricht der chemische Befund für die Formel XII. Das UV-Spektrum trug nicht zur Klärung bei. Wie später noch beschrieben wird, liegt der (5-Phenyl-tetrazolyl-(1))-acetaldehyd (Formel S. 21) fast ausschliesslich in der Enolform vor. Offenbar überwiegt auch im vorliegenden Fall das auf die bekannte, grosse Elektronenaffinität des 1-Tetrazolylrests zurückzuführende Konjugationsbestreben mit dem heterocyclischen Ring. Vermutlich wird die trans-Form XII durch eine H-Brücke zum Ringstickstoff noch zusätzlich stabilisiert XIIa und XIIb:



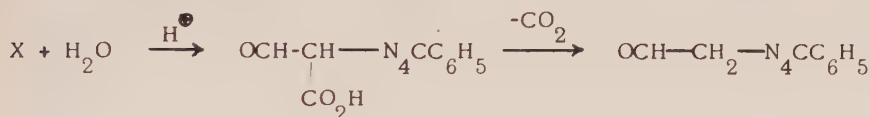
XIIa

oder



XIIb

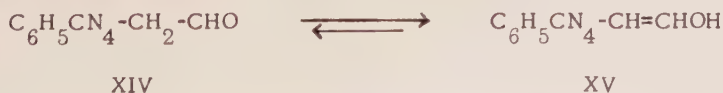
Beim einstündigen Kochen mit konz. Salzsäure geht die  $\alpha$ -(5-Phenyl-tetrazolyl-(1))- $\beta$ -äthoxy-acrylsäure X (R = H) erwartungsgemäss in den (5-Phenyl-tetrazolyl-(1))-acetaldehyd XIV über. Die intermediär gebildete  $\beta$ -Aldosäure decarboxyliert:



XIV

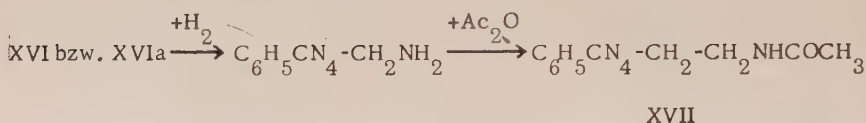
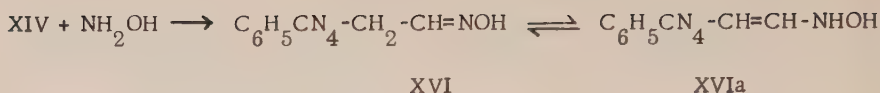
Der auf diese Weise erhaltene Aldehyd wurde durch ein Dinitrophenylhydrazon charakterisiert; er bildete mit ammoniakalischer Silbersalzlösung einen Silberspiegel. Andererseits trat im IR-Spektrum bei 3280/cm eine sehr starke Bande auf, die einer verbrückten OH-Gruppe zugeordnet werden kann, während die C=O-Bande (1613/cm) kaum angedeutet ist. Die Verbindung reagiert sauer: sie löst sich glatt in 2n Natronlauge und unter Aufschäumen in Sodalösung, nicht aber in Bicarbonat. Die Eisenchloridreaktion ist jedoch negativ. Mit ätherischer Diazomethanolösung konnte der "Aldehyd" bei  $-20^\circ$  leicht veräthert werden. Tiefe Temperaturen erwiesen sich hierbei als notwendig, da sonst offenbar Nebenreaktionen auftreten und die Ausbeuten in Vinyläther stark absinken.

Diese Befunde lassen es als sicher erscheinen, dass der (5-Phenyl-tetrazolyl-(1))-acetaldehyd grösstenteils in der Enolform XV vorliegt:



In Übereinstimmung damit konnte keine Streckersynthese (18) mit Kaliumcyanid und Ammoncarbonat durchgeführt werden.

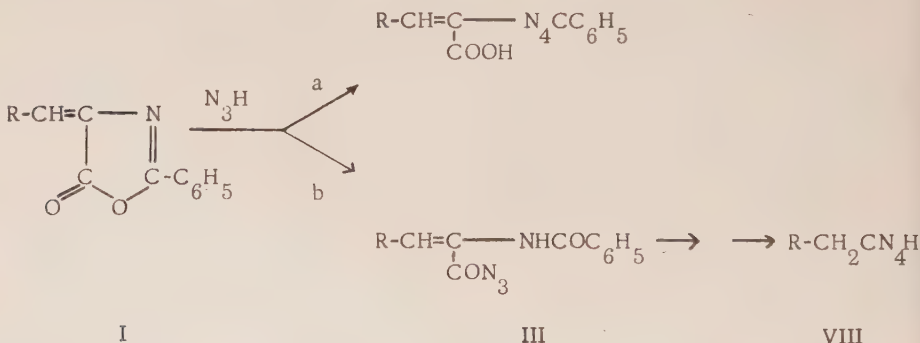
Der Aldehyd lieferte glatt ein Oxim XVI bzw. XVIa, das mit Raney-Nickel bei Raumtemperatur und Normaldruck in 30 Stunden zum Amin hydriert werden konnte. Es resultierte ein wasserklares, aminartig riechendes, zähes Öl, das sofort mit einem Überschuss an Acetanhydrid zum substituierten Acetamid XVII acetyliert wurde:



Das  $\beta$ -(5-Phenyl-tetrazolyl-(1))-acetyl-äthylamin XVII diene, wie später nochmals erwähnt wird (S.27) zur Konstitutionsfestlegung der aus 5-Phenyl-tetrazol und 2-Methyloxazolin erhaltenen Verbindung.

### 3) ÜBER DIE AZIDOLYSE DES OXAZOLONRINGS IN 1,5-STELLUNG

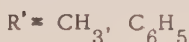
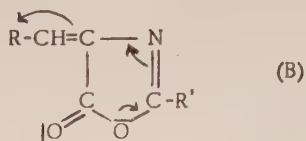
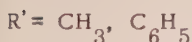
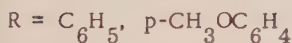
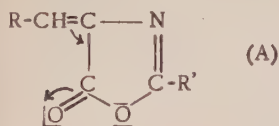
1) Eine derartige, zu Aziden von Acylamino-acrylsäuren und ihren Folgeprodukten führende Ringöffnungsreaktion konnten wir erstmals bei der Azidolyse des (2-Phenyl-4-p-nitrobenzyliden)-oxazolons-(5) I als Konkurrenz (b) zur Hauptreaktion (a), der Ringspaltung zu Tetrazolen, beobachten:



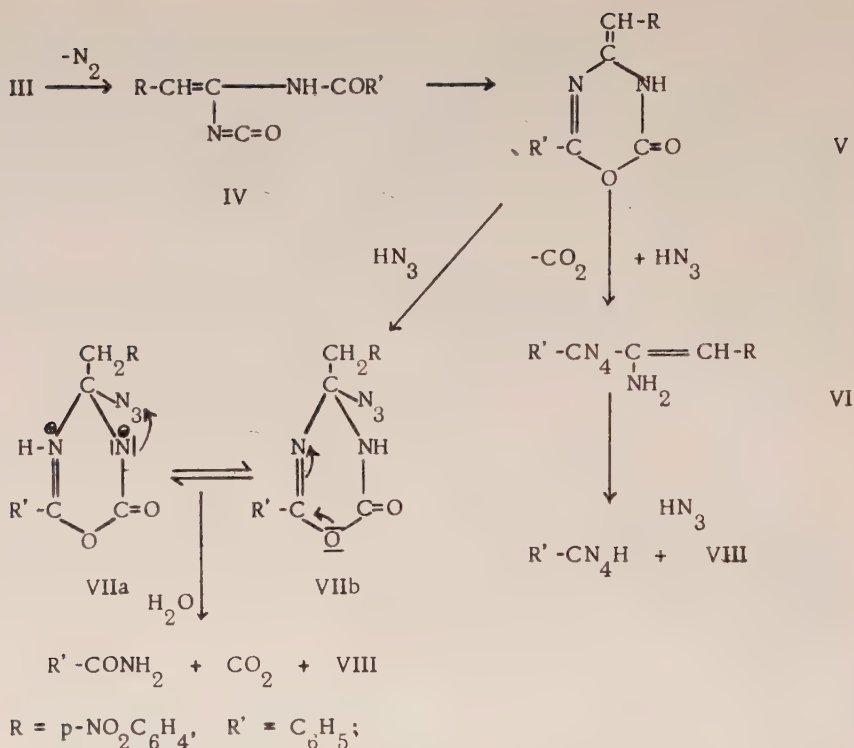
Während die Umsetzung von I mit Stickstoffwasserstoffsäure bei Zimmertemperatur zu etwa 27 % d. Th. die Tetrazolyl-acrylsäure lieferte (19), konnte bei 100 - 115° im Bombenrohr letztere überhaupt nicht mehr isoliert werden. Statt dessen wurde das noch unbekannte 5-(p-Nitrobenzyl)-tetrazol VIII (R = p-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) gefasst, das auch aus p-Nitrobenzylcyanid mit Aluminiumazid zugänglich ist.

Das Kohlenstoffgerüst von VIII kann wohl nur aus dem p-Nitrostyryliden-Rest des Oxazolons I entstanden sein. Wir nehmen an, dass zuerst Azidolyse des

Oxazolonerings in 1.5-Stellung erfolgt. Dies scheint für das p-Nitroderivat im Vergleich zur Phenyl- oder p-Methoxyphenyl-Verbindung bevorzugt zu sein. Offensichtlich wird der gewöhnlich elektronenanziehende Oxazolonerings der Azlaktone (A), durch die Elektronenacceptorwirkung des p-Nitrobenzyliden-Rests unter Einbeziehung der Iminoäthergruppierung, zum Elektronendonator umgestimmt (B). Dadurch wird ein nucleophiler Angriff der Stickstoffwasserstoffsäure am Carbonyl-C-Atom 5 erleichtert:



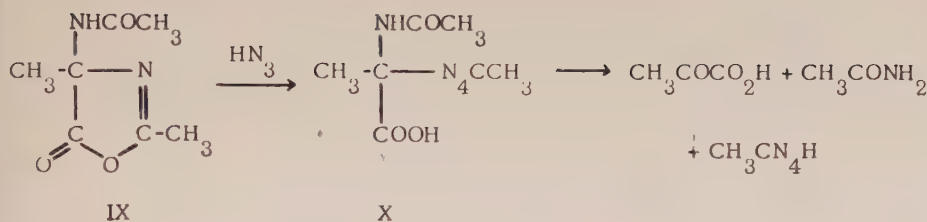
Das nach b zuerst entstehende Azid der  $\alpha$ -Benzoylamino-(p-nitro)-zimtsäure III ( $\text{R} = \text{p-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ) erleidet bei der Reaktionstemperatur von 110 - 115° Curtiusabbau zum Isocyanat IV, welches wieder einen Ring zum Oxdiazinonderivat V schließen könnte. V tritt dann mit Stickstoffwasserstoffsäure in Reaktion, weil es die reaktionsfähige Acyl-iminoäthergruppierung aufweist. So könnte das Oxdiazinon V, unter intermediärer Entstehung des Tetrazols VI, abermals mit  $\text{HN}_3$  reagieren, wobei sich VIII ( $\text{R} = \text{p-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ) neben Phenyltetrazol bilden würde. Da die Nebenprodukte nicht isoliert wurden, ist auch denkbar, dass V direkt am C-Atom 4 von der Stickstoffwasserstoffsäure nucleophil angegriffen wird; das Zwischenprodukt VIIa/b zerfällt wahrscheinlich leicht in Benzamid, Kohlensäure und VIII:



Diese letztere Möglichkeit des Abbaus eines primär entstandenen Azids (über VII) ist bei den im folgenden zu besprechenden 1,5-Azidolysen des Oxazolons aus konstitutionellen Gründen ausgeschlossen.

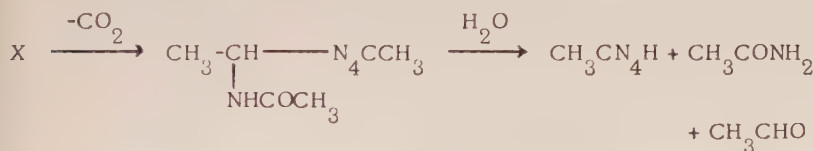
2) Ein komplizierterer Azidolyseverlauf des Oxazolons wurde auch bei Oxazolonen mit zwei Substituenten in 4-Stellung beobachtet.

Beim Versuch, 2,4-Dimethyl-4-acetamino-oxazon IX zu azidieren, würde bei einer 1,2-Azidolyse das N-Acetyl-aminosäurederivat X entstehen. Dieses könnte jedoch bei der Aufarbeitung als N-funktionelles Derivat einer Carbonylverbindung in Brenztraubensäure, Acetamid und 5-Methyltetrazol zerfallen. Erstere wurde tatsächlich durch ihr Dinitrophenylhydrazon charakterisiert, Methyltetrazol als Silbersalz abgetrennt:

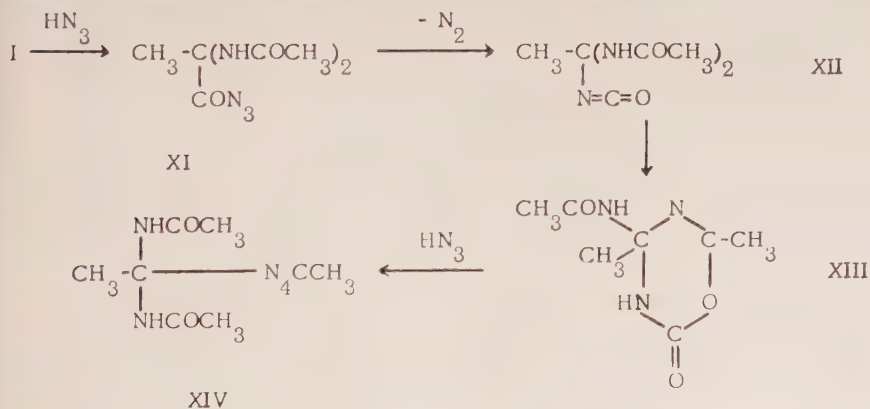


Für die Entstehung von 5-Methyltetrazol lassen sich aber noch zwei andere, davon unabhängige Bildungsweisen denken:

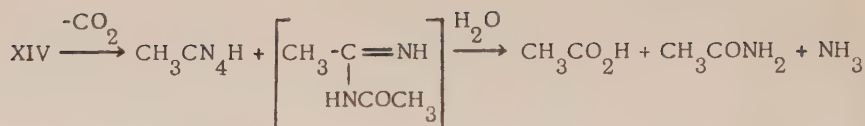
a) Die Öffnung des Rings erfolgt wieder in 1.2-Stellung. X decarboxyliert aber ( $\text{CO}_2$  liess sich auch qualitativ nachweisen) und zerfällt bei der Aufarbeitung weiter in Acetamid, Acetaldehyd und Methyltetrazol:



b) Tritt dagegen Azidolyse in 1.5-Stellung ein, so könnte aus dem primär gebildeten N-acetylierten Säureazid XI durch Curtiusabbau das Isocyanat XII entstehen, das durch Ringschluss zum Oxdiazinon XIII abgefangen wird:

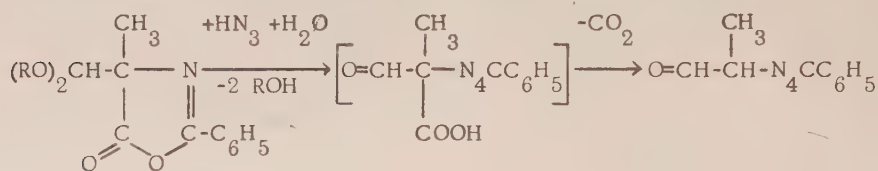


XIII könnte als cyclischer O-Acyliminoather, wie unter 1) beschrieben, erneut mit Stickstoffwasserstoffsäure reagieren. Die dabei entstehende Carbaminsäure XIV zerfällt bei der Aufarbeitung in Essigsäure, Acetamid und Methyltetrazol:



Vermutlich erleidet IX wie das (2-Phenyl-4-p-nitrobenzyliden)-oxazol-(5) I 1, 2- und 1, 5-Azidolyse des Azlactonrings nebeneinander.

Es bestand die Absicht, aus (2-Phenyl-4-methyl-4-diäthoxymethyl)-oxazol-(5) XV durch Azidolyse mit Stickstoffwasserstoffsäure den entsprechenden Tetrazolaldehyd XVI darzustellen.



XV

XVI

R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Da bei Zimmertemperatur keine Reaktion erfolgte, wurde im Rohr bei 100° azidiert. Aber auch hier tritt die Spaltung offensichtlich in 1.5-Stellung ein, das N-benzoylierte Säureazid XVII unterliegt dem Curtius-Abbau und bildet das Oxazinonderivat XVIII. Dieses reagiert erneut mit HN<sub>3</sub> zur Carbaminsäure XIX, welche decarboxyliert und in 5-Phenyltetrazol XX und Methylglyoxal XXI zerfällt:



Die zu erwartende  $\alpha$ -(5-Phenyl-tetrazolyl-(1))- $\alpha$ -diphenyl-essigsäure XXIV decarboxylierte zum grössten Teil stets schon während der Reaktion; zu rund 80 % des Gesamtumsatzes wurden Neutralprodukte isoliert. Bei vorsichtiger Aufarbeitung mit 2n Essigsäure - zunächst liegt ja das Aluminiumsalz von XXIV vor - kann eine geringe Menge XXIV gewonnen werden, die beim Kochen in 2n Salzsäure sofort decarboxyliert.

Die schlechten Ausbeuten an XXIII bzw. XXIV sind vielleicht teilweise darauf zurückzuführen, dass neben der Azidolyse unter Tetrazolbildung auch wieder eine solche unter primärer Säureazidbildung eintritt, da stets wechselnde Mengen an 5-Phenyl-tetrazol entstehen, dessen Auftreten wieder am besten durch den oben schon mehrmals angeführten Chemismus erklärt werden kann.

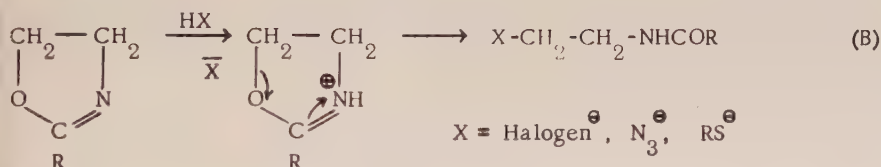
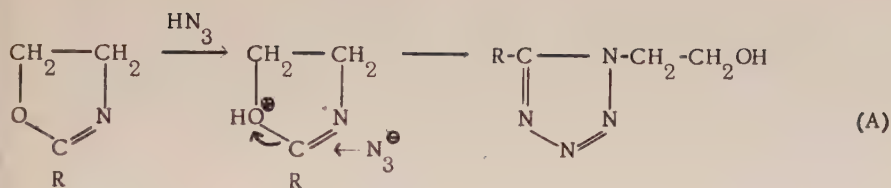
#### 4) ÜBER DIE REAKTION VON $\Delta^2$ -OXAZOLINEN

##### a) Mit Stickstoffwasserstoffsäure

Iminoäther lassen sich mit Stickstoffwasserstoffsäure zu Tetrazolen umsetzen 6):

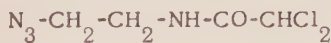
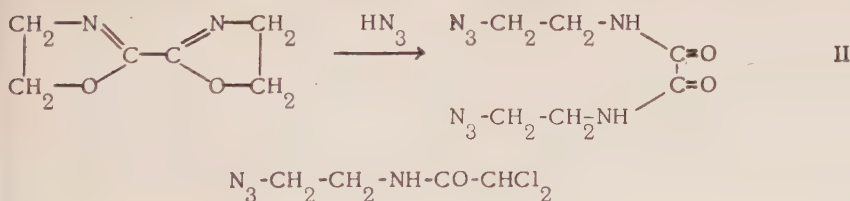


Oxazoline als cyclische Iminoäther fanden bisher unseres Wissens keine Verwendung. Die Vermutung lag nahe, dass sie in ähnlicher Weise (Schema A) zu 1-substituierten Tetrazolen reagieren. Das ist jedoch nicht der Fall. Sie setzen sich vielmehr mit Stickstoffwasserstoffsäure im Sinne der von Gabriel (20) am Beispiel der Reaktion von Methyloxazolin mit Salzsäure zuerst beobachteten O-Alkylspaltung der Iminoäther um. Man wird diese Reaktionsweise der Oxazoline mit Halogenwasserstoffsäuren und Stickstoffwasserstoffsäure am besten als eine Art "Pinner"-Spaltung 7) der zugehörigen Iminoäthersalze betrachten können:



Frisch bereitetes 2-Methyloxazolin wurde im Druckkolben mit Stickstoffwasserstoffsäure umgesetzt; das nach einigen Tagen isolierte klare Öl, besass die Zusammensetzung des gewünschten 1-( $\beta$ -Hydroxy-äthyl)-5-methyl-tetrazols. Im IR-Spektrum zeigte sich jedoch eine starke symmetrische und asymmetrische Azidbande bei 2220/cm und 1287/cm. Ausserdem liessen sich keinerlei Reaktionen mit der nach A zu erwartenden Hydroxylgruppe durchführen.

2-Methyloxazolin, 2-Phenyloxazolin sowie das Dioxazolin I reagieren alle bei Raumtemperatur mit Stickstoffwasserstoffsäure nach Schema B und liefern, wie aus den IR-Spektren ebenfalls hervorgeht, die entsprechenden Azide. Auch Dichlormethyloxazolin liefert das Azid III, jedoch erst bei höherer Temperatur:



III

Während sich das N, N'-( $\beta$ -Azidoäthyl)-oxalsäure-diamid II als völlig stabil erwies, verlieren  $\beta$ -Acetamino-äthylazid und  $\beta$ -Benzoylamino-äthylazid beim Lagern langsam Stickstoff.  $\beta$ -Dichloracetamino-äthylazid III ist nicht lagerbeständig; es verfärbt sich am Licht und verliert schon innerhalb weniger Stunden 3-4% Stickstoff.

In allen Fällen war somit Reaktionsweg B eingeschlagen worden. Während aber Gabriel erst bei längerer Behandlung mit konz. Salzsäure aus Methyloxazolin Acetaminoäthylchlorid erhielt, und die eigentliche "Pinner"-Reaktion bei offenkettigen Iminoäther-Salzen sogar erst beim Erhitzen auf Temperaturen über

150° eintritt +), erfolgte die Azidolyse des Oxazolinrings sehr glatt schon bei Zimmertemperatur. Auch die Spaltung der Oxazoline mit Thioisäuren und Thiophenolen erfolgt glatt 21). Bei der Umsetzung von Benziminoäthyläther mit Thioessigsäure erhielt man unter O-Alkylspaltung Benzamid und Thioessigsäure-S-äthylester.

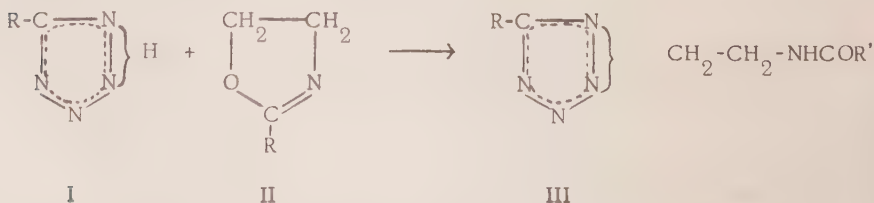
Die Azidolyse der Oxazoline ist also formal eine "Pinner"-Spaltung; als ersten Schritt kann man eine Säure-Basen-Beziehung annehmen. Im Falle des Methyloxazolins war es sogar möglich, bei tieferer Temperatur ein in Chloroform unlösliches stickstoff-wasserstoffsäures Salz zu isolieren, das sich spontan in das Acetaminoäthylazid umwandelte.

Die Bereitschaft der Oxazoline zur O-Alkylspaltung geht nicht unbedingt der Acidität der verwendeten Säure parallel, da sonst die erst bei höheren Temperaturen eintretende Reaktion mit Mineralsäuren nicht erklärlich wäre. Vielmehr scheint die Reaktionsgeschwindigkeit in erster Linie durch die Nucleophilität des angreifenden Säureanions bestimmt zu werden. Allerdings darf die Acidität der HX-Säure nicht zu gering sein, denn sonst wäre einerseits die von H. Baudisch 22) und K. Kuchinka 23) beobachtete Abstufung der Reaktionsgeschwindigkeit bei der O-Alkylspaltung von Oxazolinen mit Thiolverbindungen (RCOSH > Aryl-SH > Alkyl-SH) nicht verständlich, andererseits meine Beobachtung, dass das sicherlich in seiner Basizität gegenüber Methyloxazolin geschwächte 2-Dichlormethyloxazolin mit Stickstoffwasserstoffsäure erst bei Temperaturen über 120° mit präparativ brauchbarer Geschwindigkeit im Sinne der Gleichung B reagiert.

## b) Mit NH-Aziden Tetrazolen

Die NH-Azidität der Tetrazole entspricht ungefähr der der Carbonsäuren, wobei auch ihre Nucleophilität genügend gross ist. Es schien daher gut möglich, dass auch sie mit Oxazolinen im Sinne einer O-Alkylspaltung reagieren würden.

Tatsächlich setzten sich saure Tetrazole I mit Oxazolinen II bei ca. 100° ohne Lösungsmittel nahezu quantitativ zu  $\beta$ -(5-R-tetrazolyl-1)-N-acyl-äthylaminen III um:



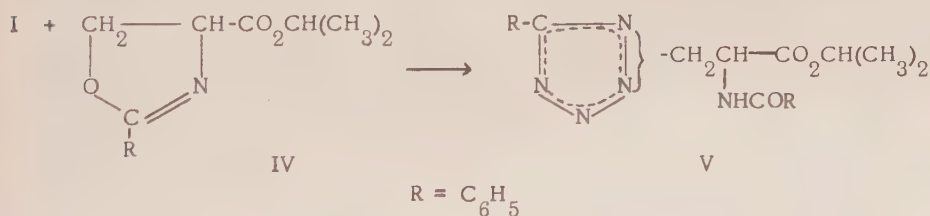
R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>; R' = CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

+ ) Nur Trichloracet-iminoäther reagieren; wie Cramer 24) kürzlich festgestellt hat, schon bei Zimmertemperatur.

So traten Methyl- und Phenylloxazolin mit Phenyl- und Aminotetrazol glatt in Reaktion. Letzteres reagiert besonders schnell (nach fünf Minuten quantitative Umsetzung); dabei bleibt die Aminogruppe in 5-Stellung erhalten, das Reaktionsprodukt kann diazotiert und mit  $\beta$ -Naphthol zu einem roten Farbstoff gekuppelt werden.

Bei dieser "N-Acylaminoäthylierungs"-Reaktion können, wie bei anderen N-Alkylierungen des Tetrazolkerns, die isomeren 1- und 2-Verbindungen nebeneinander entstehen. Bei der N-Acetyl- bzw. N-Benzoylaminoäthylverbindung war es jedoch möglich eine Trennung durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Amylacetat zu erreichen; man erhält jeweils die reinen, offenbar schwerer löslichen, 2-Verbindungen. Dass  $\beta$ -(5-Phenyl-tetrazolyl-(2))-N-acetyl-äthylamin schmilzt scharf bei  $145^{\circ}$  und unterscheidet sich auch im IR-Spektrum vom reinen 1-Isomeren (Schmp.  $108^{\circ}$ ), dessen Darstellung früher (S. 21) beschrieben wurde. Durch saure Verseifung der Benzoylverbindung mit Bromwasserstoffsäure erhielt man Benzoesäure und ein Amin, das als Pikrat charakterisiert wurde.

Erwartungsgemäss reagierte auch der 2-Phenyl-oxazolin-4-carbonsäure-isopropylester IV mit I ( $R = C_6H_5$ ), wenn auch weniger rasch als Methyl- oder Phenylloxazolin:

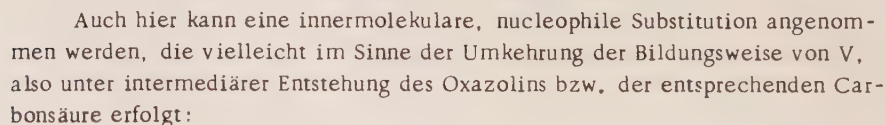


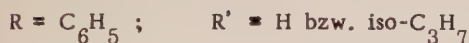
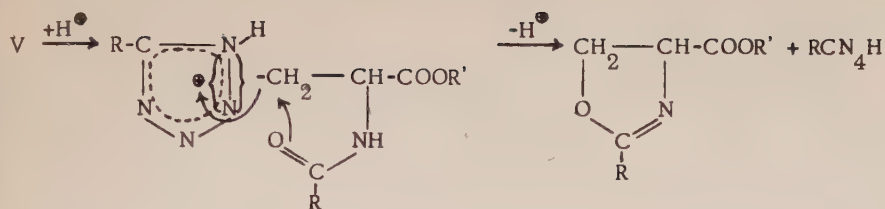
Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus n-Dibutyläther erhält man auch hier vermutlich die reine 2-Verbindung.

Aus  $\beta$ -(5-Phenyl-tetrazolyl-(1 bzw. 2))-N-benzoylalanin-isopropylester V schien das bisher vergeblich gesuchte Tetrazolyl-N-alanin zugänglich zu sein. Das ungereinigte Reaktionsprodukt wurde mit gesättigter Barytlauge im Stickstoffstrom fünf Tage unter Rückfluss verseift, wobei man aber ausschliesslich Benzoesäure und 5-Phenyltetrazol isolierte. Eine Verkürzung der Reaktionsdauer auf 15 Stunden, 9 bzw. zweieinhalb Stunden hatte keinen Erfolg.

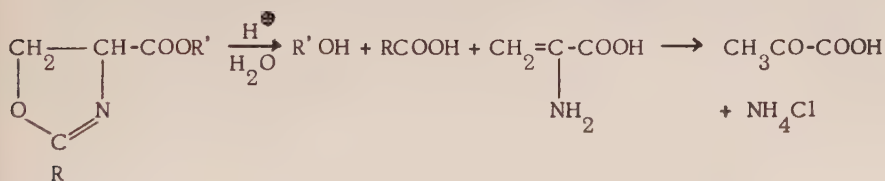
Da bei der alkalischen Verseifung der 2-Acyl-aminoäthyl-tetrazole keinerlei Rückbildung der zugehörigen H-Tetrazole zu beobachten ist, liegt es recht nahe, die Wiederabspaltung des Tetrazolrests beim  $\alpha$ -Benzoylamino- $\beta$ -tetrazolyl-propionsäure-ester V als innermolekulare, nucleophile Substitution des Tetrazolatrestes durch das Carboxylation zu betrachten (Substitution unter Beteiligung von Nachbargruppen).

Das Zwischenprodukt - die Anionen der Benzoylamino-acrylsäure oder des N-Benzoylserins - zerfallen schliesslich in Ammoniak und Brenztraubensäure:





Das Oxazolin zerfällt dann unter den Reaktionsbedingungen über  $\alpha$ -Aminoacrylsäure in Benzoesäure, Brenztraubensäure und Ammonchlorid:



## EXPERIMENTELLER TEIL +)

### 5-(1-Hydroxyäthyl)-tetrazol.

Zu einer Mischung von 28.00 g (250 mMol)  $\alpha$ -Acetoxy-milchsäurenitril und 55.00 g (840 mMol) Natriumazid gab man eine Lösung von 35.00 g (300 mMol) Aluminiumchlorid in 350 ccm absol. Tetrahydrofuran auf einmal zu und rührte anschliessend 24 Stdn. unter Rückfluss. Das überschüssige Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit halbkonz. Salzsäure stark sauer gemacht. Die Mischung wurde i. Vak. zur Trockene eingedampft und der feste Rückstand über Nacht im Exsiccator getrocknet. Zur Entfernung der anorganischen Salze wurde mit wasserfreiem Essigester im Soxhlet erschöpfend extrahiert. Es empfahl sich, jeweils nach einem halben Tag die Extraktionsflüssigkeit zu erneuern, da man dadurch Dunkelfärbung vermeidete und ein reineres Produkt erhielt. Die Extrakte wurden vereinigt und der Essigester zum grössten Teil i. Vak. entfernt. Den Rest liess man an der Luft abdunsten, wobei sich langsam - manchmal erst nach mehreren Tagen - helle, wasserklare Kristalle von Hydroxyäthyltetrazol abschieden. Die anhaftende braune Schmiere wurde durch Abpressen auf Ton entfernt. Durch Umkristallisieren aus Isoamylacetat erhielt man feine, weisse Nadelchen vom Schmp.  $131^{\circ}$ . Die Ausbeute betrug 70 % d. Th.

|                                                        |                  |                                                       |                           |
|--------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------|
| (WB 1)                                                 | 4.126 mg Subst., | 4.763 mg CO <sub>2</sub> ,                            | 2.058 mg H <sub>2</sub> O |
| (WB 2)                                                 | 3.291 mg Subst., | 1.430 ccm N <sub>2</sub> bei $26^{\circ}$ u. 749 Torr |                           |
| C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O (114.3) | Ber. C 31.60     | H 5.46                                                | N 49.20                   |
|                                                        | Gef. C 31.65     | H 5.58                                                | N 48.90                   |

### 5-(2-Methoxyäthyl)-tetrazol.

Zu einer Mischung von 21.00 g (250 mMol)  $\beta$ -Methoxypropionitril ++) und 55.00 g (840 mMol) Natriumazid wurde eine Lösung von 35.00 g (300 mMol) Aluminiumchlorid in 350 ccm absol. Tetrahydrofuran auf einmal zugegeben und das Ganze 24 Stdn. unter Rückfluss gerührt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Lösungsmittels i. Vak. brachte man mit halbkonz. Salzsäure auf  $p_H$  1 und dampfte i. Vak. zur Trockene ein. Der im Exsiccator getrocknete, hygroskopische Rückstand wurde mit wasserfreiem Aceton im Soxhlet erschöpfend extrahiert, das Aceton zum grössten Teil i. Vak. abdestilliert und der Rest ebenso, wie beim Hydroxyäthyl-tetrazol beschrieben, abgedunstet. Das Methoxy-äthyl-tetrazol kristallisierte meist erst nach mehreren Tagen aus. Durch Umkristallisieren aus n-Dibuthyläther erhielt man feine, weisse Spiesse (Schmp.  $64-65^{\circ}$ , Ausbeute 67 % d. Th.).

-----  
+) Die Schmp. und Zersetzungsp. sind nicht korrigiert.

++) Ich verdanke das Präparat den Chemischen Werken Hüls AG.

|        |                  |                                     |                           |
|--------|------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| (WB 3) | 4.306 mg Subst., | 5.900 mg CO <sub>2</sub> ,          | 2.430 mg H <sub>2</sub> O |
| (WB 4) | 2.222 mg Subst., | 0.862 ccm N <sub>2</sub> bei 28° u. | 751 Torr                  |

|                                                        |      |   |       |   |      |   |       |
|--------------------------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|-------|
| C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O (128.7) | Ber. | C | 37.50 | H | 6.25 | N | 43.75 |
|                                                        | Gef. | C | 37.39 | H | 6.31 | N | 43.39 |

### 5-(2-Hydroxyäthyl)-tetrazol aus Methoxyäthyl-tetrazol.

Analog der Darstellung von Oxymethyl-tetrazol aus 5- $\beta$ -Methoxymethyl-tetrazol 25) wurde versucht, durch Ätherspaltung zum  $\beta$ -Hydroxyäthyl-tetrazol zu gelangen. 5.00 g (40 mMol)  $\beta$ -Methoxyäthyl-tetrazol wurden mit 25 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure ( $d = 1.488$ ) versetzt und blieben bei Zimmertemperatur einen Tag stehen. Hierauf wurde der Ansatz in den Exsiccator über Schwefelsäure und Ätzkali gebracht, worauf nach längerer Zeit strahlige Kristalle entstanden. Unter grossen Verlusten liess sich die Substanz aus Isoamylacetat umkristallisieren, wobei sie in farblosen Nadeln vom Schmp. 155° anfiel, welche an der Luft in wenigen Min. zerflossen. Auch im Ölpumpenvak. über Trocknungsmitteln erstarrte sie nicht mehr, weshalb versucht wurde, davon ein Phenylurethan zu erhalten:

5.00 g des Öls wurden mit 6.00 g (50 mMol) Phenylisocyanat einige Min. im Wasserbad auf 60° erwärmt und anschliessend in den Kühlschrank gestellt. Innerhalb einiger Stdn. schieden sich farblose Kristalle ab. Sie erwiesen sich als ein Gemisch, aus dem das gewünschte Phenylurethan mit Wasser extrahiert werden konnte. Petroläther (80-100°) entfernte aus dem Rohkristallisat eine bedeutende Menge einer Verbindung vom Schmp. 50°, die der Analyse nach kein Tetrazol war. Zur analytischen Bestimmung wurde das Urethan mehrmals aus Wasser umkristallisiert, wobei es in leicht gelbstichigen Nadeln vom Schmp. 196° erhalten wurde. Aus der Mutterlauge des oben anfallenden Gemisches liess sich noch eine beträchtliche Menge des Phenylurethans gewinnen. Die Ausbeute betrug rund 50 % d. Th., bezogen auf  $\beta$ -Methoxyäthyl-tetrazol.

|        |                  |                            |                           |
|--------|------------------|----------------------------|---------------------------|
| (WB 5) | 3.964 mg Subst., | 7.512 mg CO <sub>2</sub> , | 1.801 mg H <sub>2</sub> O |
|--------|------------------|----------------------------|---------------------------|

|                                                                        |      |   |       |   |      |
|------------------------------------------------------------------------|------|---|-------|---|------|
| (C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> (233.4) | Ber. | C | 51.50 | H | 4.72 |
|                                                                        | Gef. | C | 51.72 | H | 5.17 |

### 5-(S-Tolylmercapto-methyl)-tetrazol.

12.00 g (100 mMol) p-Thiokresol löste man in 80 ccm absol. Tetrahydrofuran und gab dazu 2.30 g (100 mMol) metallisches Natrium. Man erhitzte das Gemisch unter Rühren und unter peinlichem Wasserausschluss, bis sich alles Natrium umgesetzt hatte (15-17 Stdn.). Dann liess man innerhalb 2 Stdn. 5.00 g (42 mMol) Chlormethyltetrazol in 70 ccm absol. Tetrahydrofuran zutropfen und rührte noch 6 Stdn. unter Rückfluss. Nach Abkühlen versetzte man die milchige

Suspension mit Wasser, bis sie ganz klar war, und setzte noch Äther zu, um so eventuell nicht umgesetztes Thioresol zu entfernen. Die wässrige Schicht wurde mit Salzsäure (1:3) angesäuert, wobei sich der gebildete Thioäther sofort als Öl abschied, das nach kurzer Zeit im Kühlschrank erstarrte. Durch Umkristallisieren aus Wasser erhielt man sehr feine, verfilzte Nadeln (Schmp.  $145^{\circ}$ , Ausbeute 58 % d. Th., bezogen auf Chlormethyltetrazol).

|        |                  |                                            |                               |
|--------|------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|
| (WB 6) | 4.656 mg Subst., | 8.830 mg $\text{CO}_2$ ,                   | 2.110 mg $\text{H}_2\text{O}$ |
| (WB 7) | 3.591 mg Subst., | 0,842 ccm $\text{N}_2$ bei $25^{\circ}$ u. | 753 Torr                      |

|                                             |         |        |       |   |      |   |       |
|---------------------------------------------|---------|--------|-------|---|------|---|-------|
| $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}$ | (206.3) | Ber. C | 52.42 | H | 4.85 | N | 27.18 |
|                                             |         | Gef. C | 51.75 | H | 5.07 | N | 26.61 |

#### 5-( $\beta$ -Styryl)-tetrazol.

Zu 40.00 g (310 mMol) Zimtsäurenitril und 60.00 g (950 mMol) Natriumazid gab man eine Lösung von 45.00 g (340 mMol) Aluminiumchlorid in 400 ccm absol. Tetrahydrofuran auf einmal. Das Gemisch wurde 15 Std. unter Rückfluss gekocht, das überschüssige Tetrahydrofuran i. Vak. abdestilliert und der Rückstand nach Ansäuern (Salzsäure) mit ca. 1000 ccm Wasser versetzt. Das ausgefallene Tetrazol wurde abfiltriert, während die anorganischen Salze in Lösung blieben. Diese Methode ist der Extraktion mit Aceton vorzuziehen, da rascher ein viel reineres Produkt erhalten wurde. Styryltetrazol liess sich aus Wasser/Äthanol (2 : 1) reinigen. Es bildete schneeweisse Nadeln (Schmp.  $181^{\circ}$ ), die an der Luft verwitterten. Die Ausbeute betrug 74 % d. Th., Styryltetrazol erhielt ein Mol Kristallwasser, welches es beim Trocknen im Hochvak. bei  $130^{\circ}$  abgab.

#### Analyse der Hydratform:

|        |                  |                                            |                               |
|--------|------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|
| (WB 8) | 4.718 mg Subst., | 9.970 mg $\text{CO}_2$ ,                   | 2.227 mg $\text{H}_2\text{O}$ |
| (WB 9) | 3.865 mg Subst., | 0.785 ccm $\text{N}_2$ bei $24^{\circ}$ u. | 754 Torr                      |

|                                                           |         |        |       |   |      |   |       |
|-----------------------------------------------------------|---------|--------|-------|---|------|---|-------|
| $\text{C}_9\text{H}_4\text{N}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ | (190.8) | Ber. C | 56.80 | H | 5.26 | N | 29.42 |
|                                                           |         | Gef. C | 56.61 | H | 5.40 | N | 29.33 |

#### Analyse der wasserfreien Verbindung:

|         |                  |                                            |                              |
|---------|------------------|--------------------------------------------|------------------------------|
| (WB 10) | 4.595 mg Subst., | 10.60 mg $\text{CO}_2$ ,                   | 1.99 mg $\text{H}_2\text{O}$ |
| (WB 11) | 4.640 mg Subst., | 1.320 ccm $\text{N}_2$ bei $25^{\circ}$ u. | 753 Torr                     |

|                                  |         |        |       |   |      |   |       |
|----------------------------------|---------|--------|-------|---|------|---|-------|
| $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4$ | (172.6) | Ber. C | 62.79 | H | 4.65 | N | 32.56 |
|                                  |         | Gef. C | 62.95 | H | 4.86 | N | 32.46 |

#### 5-(Dibrom-styryl)-tetrazol.

2.00 g (12 mMol) Styryltetrazol wurden in 100 ccm Eisessig gelöst und mit 2.00 g (12 mMol) Brom 24 Std. stehen gelassen, wobei das Brom fast völlig ver-

schwand. Man versetzte danach die Lösung mit Wasser und filtrierte das ausgefallene Tetrazol ab. Nach Umkristallisieren aus Wasser/Äthanol (1 : 5) erhielt man farblose Nadeln (Schmp. 178°). Die Ausbeute betrug 72 % d. Th.

|         |                   |                                              |
|---------|-------------------|----------------------------------------------|
| (WB 12) | 4.236 mg Subst.,  | 0.618 ccm N <sub>2</sub> bei 25° u. 757 Torr |
| (WB 13) | 16.763 mg Subst., | 5.030 ccm n/50 AgNO <sub>3</sub>             |

|                                                              |         |              |          |
|--------------------------------------------------------------|---------|--------------|----------|
| C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> Br <sub>2</sub> | (332.5) | Ber. N 16.87 | Br 48.19 |
|                                                              |         | Gef. N 16.65 | Br 47.96 |

#### 5-[β-( - Phenothiazinyl)-äthyl]-tetrazol.

80.00 g (240 mMol) Phenothiazinylpropionitril 26) wurden mit 48.00 g (750 mMol) Natriumazid und 33.00 g (250 mMol) Aluminiumchlorid in 300 ccm absol. Tetrahydrofuran 16 Stdn. unter Rückfluss gekocht, anschliessend das überschüssige Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit halbkonz. Salzsäure angesäuert und mit ca. 500 ccm Wasser zur völligen Fällung versetzt. Da sich auch eine geringe Menge nicht umgesetzten Nitrils mit abschied, wurde das Tetrazol in Soda gelöst, vom Nitril abfiltriert und mit verdünnter Salzsäure wieder gefällt. Es fielen weisse, an der Luft sich schwach violett färbende Nadeln (Schmp. 195°) an. Ausbeute 95 % d. Th.

|         |                  |                                              |                           |
|---------|------------------|----------------------------------------------|---------------------------|
| (WB 14) | 4.513 mg Subst., | 9.970 mg CO <sub>2</sub> ,                   | 1.920 mg H <sub>2</sub> O |
| (WB 15) | 3.865 mg Subst., | 0.785 ccm N <sub>2</sub> bei 24° u. 754 Torr |                           |

|                                                  |         |              |        |         |
|--------------------------------------------------|---------|--------------|--------|---------|
| C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> S | (295.1) | Ber. C 61.00 | H 4.44 | N 23.71 |
|                                                  |         | Gef. C 60.29 | H 4.76 | N 23.15 |

#### 5-(o-Amino-phenyl)-tetrazol.

10.00 g (52 mMol) o-Nitrophenyltetrazol 27) wurden in 300 ccm frisch destilliertem Äthanol gelöst und unter Normaldruck mit Raney-Nickel hydriert. Bereits nach einer Stde. war die theoretische Menge von 3.6 l Wasserstoff aufgenommen. Das Raney-Nickel wurde abfiltriert und das Äthanol i. Vak. abgezogen. Das saure o-Aminophenyl-tetrazol konnte mit Bicarbonat von einer organgefarbenen, neutralen Substanz abgetrennt werden, die ca. 10 % der Gesamtmenge ausmachte.

##### a) Saurer Bestandteil:

Aminophenyl-tetrazol konnte aus viel Wasser umkristallisiert werden und schmolz bei 143°. Die Substanz kristallisierte mit einem Mol Wasser. Ausbeute 6.6 g = 78 % d. Th.

|         |                  |                                              |                           |
|---------|------------------|----------------------------------------------|---------------------------|
| (WB 16) | 4.467 mg Subst., | 7.840 mg CO <sub>2</sub> ,                   | 2.060 mg H <sub>2</sub> O |
| (WB 17) | 2.054 mg Subst., | 0.718 ccm N <sub>2</sub> bei 28° u. 748 Torr |                           |

|                                                               |         |              |        |         |
|---------------------------------------------------------------|---------|--------------|--------|---------|
| C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub> H <sub>2</sub> O | (179.2) | Ber. C 46.93 | H 5.03 | N 39.10 |
|                                                               |         | Gef. C 46.85 | H 5.05 | N 38.94 |

b) Neutralteil:

Das orangerote Pulver war praktisch in allen organischen Lösungsmitteln unlöslich und nur aus Dimethylformamid umkristallisierbar (Schmp. 293-295°). (Vermutliche Konstitution s. S. 13). Die Ausbeute betrug 0.9 g = 10.7 % d. Th.

|         |                  |                                     |                           |
|---------|------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| (WB 18) | 2.861 mg Subst., | 5.540 mg CO <sub>2</sub> ,          | 0.840 mg H <sub>2</sub> O |
| (WB 19) | 2.117 mg Subst., | 0.853 ccm N <sub>2</sub> bei 25° u. | 722 Torr                  |

|                                                 |         |        |       |   |      |   |       |
|-------------------------------------------------|---------|--------|-------|---|------|---|-------|
| C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>10</sub> | (318.3) | Ber. C | 52.87 | H | 3.17 | N | 44.05 |
|                                                 |         | Gef. C | 52.84 | H | 3.28 | N | 43.85 |

5-(o-Hydroxy-phenyl)-tetrazol.

4.00 g (25 mMol) o-Aminophenyl-tetrazol konnte mit 1.70 g (25 mMol) Natriumnitrit und 120 ccm (62 mMol) halbkonz. Salzsäure unter Eiskühlung diazotiert werden. Die Diazoniumsalzlösung wurde mit Natriumacetat bis p<sub>H</sub> 5 versetzt und 30 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen schieden sich schwach gelbstichige Nadeln ab, die aus Wasser umkristallisiert werden konnten (Schmp. 224°). Gemäss Analyse war es 5-(o-Hydroxy-phenyl)-tetrazol. Die Ausbeute betrug 3.50 g = 80 % d. Th.

|         |                  |                                     |          |
|---------|------------------|-------------------------------------|----------|
| (WB 20) | 3.035 mg Subst., | 0.918 ccm N <sub>2</sub> bei 27° u. | 743 Torr |
|---------|------------------|-------------------------------------|----------|

|                                                |         |        |       |
|------------------------------------------------|---------|--------|-------|
| C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O | (162.8) | Ber. N | 34.57 |
|                                                |         | Gef. N | 34.45 |

Acylierungsversuche von 5-(o-Amino-phenyl)-tetrazol mit Essigsäureanhydrid.

a) 5.00 g (28 mMol) o-Amino-phenyl-tetrazol wurden mit 25 ccm frisch destilliertem Acetanhydrid versetzt, gut verschlossen und bei Raumtemperatur 15 Min. stehen gelassen, wobei leichte Erwärmung eintrat. Schon nach 5 Min. schieden sich aus der zunächst klaren Lösung feine, farblose Kristalle ab, die nach weiteren 10 Min. abgesaugt und zuerst mit wenig Wasser, dann mit etwas Äther gewaschen wurden. Nach dem Trocknen im Exsiccator wog das fast reine 5-(N-Acetyl-amino-phenyl)-tetrazol 5.00 g (81 % d. Th.). Aus Wasser umkristallisiert schmolz die Substanz bei 188-190°.

|         |                  |                                     |                           |
|---------|------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| (WB 21) | 2.812 mg Subst., | 5.380 mg CO <sub>2</sub> ,          | 1.230 mg H <sub>2</sub> O |
| (WB 22) | 2.968 mg Subst., | 0.993 ccm N <sub>2</sub> bei 23° u. | 723 Torr                  |

|                                               |         |        |       |   |      |   |       |
|-----------------------------------------------|---------|--------|-------|---|------|---|-------|
| C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> ON <sub>5</sub> | (203.2) | Ber. C | 53.25 | H | 4.47 | N | 34.50 |
|                                               |         | Gef. C | 53.21 | H | 4.89 | N | 34.38 |

b) 5.00 g (28 mMol) 5-(o-Amino-phenyl)-tetrazol wurden mit 25 ccm frisch destilliertem Acetanhydrid 15 Min. auf dem Dampfbad erhitzt und anschliessend über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Bis zum nächsten Tag hatten sich farblose Kristalle abgeschieden, die abgesaugt und aus Isopropanol umkristallisiert werden konnten. Die Substanz reagierte neutral (Schmp. 160-162°). Die Ausbeute betrug 1.50 g (28 % d. Th.).

|         |                  |                                              |                           |
|---------|------------------|----------------------------------------------|---------------------------|
| (WB 23) | 4.160 mg Subst., | 8.930 mg CO <sub>2</sub> ,                   | 1.442 mg H <sub>2</sub> O |
| (WB 24) | 3.024 mg Subst., | 1.008 ccm N <sub>2</sub> bei 27° u. 753 Torr |                           |

|                                                      |      |   |       |   |      |   |       |
|------------------------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|-------|
| C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub> (185.2) | Ber. | C | 58.43 | H | 3.81 | N | 37.76 |
|                                                      | Gef. | C | 58.58 | H | 3.87 | N | 37.57 |

c) 5.00 g (28 mMol) o-Amino-phenyl-tetrazol liess man 24 Stdn. mit 25 ccm Acetanhydrid bei Raumtemperatur stehen, wobei sich schon ein Teil kristallin abschied. Man zog das überschüssige Acetanhydrid zu ca. 80 % i. Vak. ab und vereinigte die nach einiger Zeit im Kühlschrank ausfallenden Kristalle mit dem ersten Anteil. Die Substanz liess sich aus Wasser umkristallisieren und war in Bicarbonat unlöslich. Die farblosen, glänzenden Spiesse hatten einen Schmp. von 140-143°. Ausbeute 4.50 g (70 % d. Th.).

Das gleiche Produkt erhielt man, wenn man 5.00 g o-Amino-phenyl-tetrazol mit 25 ccm Essigsäureanhydrid zwei Stdn. auf dem Dampfbad erhitzte; nur fiel dabei ein weniger sauberes Material an. Es handelte sich höchstwahrscheinlich um das 5-(o-Di-acetamino-phenyl)-3-methyl-1.2.4.-oxdiazol.

|         |                  |                                              |                           |
|---------|------------------|----------------------------------------------|---------------------------|
| (WB 25) | 3.353 mg Subst., | 7.388 mg CO <sub>2</sub> ,                   | 1.520 mg H <sub>2</sub> O |
| (WB 26) | 2.651 mg Subst., | 0.390 ccm N <sub>2</sub> bei 24° u. 720 Torr |                           |

|                                                                       |      |   |       |   |      |   |       |
|-----------------------------------------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|-------|
| C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (259.2) | Ber. | C | 60.24 | H | 5.06 | N | 16.22 |
|                                                                       | Gef. | C | 60.13 | H | 5.07 | N | 16.02 |

## 5-Tetrazolaldehyd.

32.00 g (250 mMol) Diäthoxy-acetonitril 28) wurden unter kräftigem Rühren mit 48.00 g (750 mMol) Natriumazid und 34.00 g (250 mMol) Aluminiumchlorid 20 Stdn. unter Rückfluss gekocht; nach beendeter Reaktion wurde die gelbe Tetrahydrofuran-Lösung von den anorganischen Salzen abdekantiert und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Die zurückbleibende, klebrige, gelbe Kristallmasse, die das Al-Salz des Aldehyds darstellte, löste man in halbkonz. Salzsäure und schüttelte den freigesetzten Aldehyd mit Äther (5 mal) aus; anschliessend zog man das Lösungsmittel i. Vak. ab. Das hinterbleibende, gelbe Öl konnte weder kristallisiert noch i. Hochvak. destilliert werden, da Zersetzung unter Deflagration eintrat.

## Dinitrophenylhydrazon des 5-Tetrazolaldehyds.

2,00 g des Al-Salzes des Tetrazolaldehyds wurden in 5 ccm Wasser gelöst und mit 5 ccm äthanolisch-schwefelsaurer Dinitrophenylhydrazinlösung in der Kälte versetzt. Nach 10 Min. Stehen wurden weitere 5 ccm Wasser zugegeben, wobei sich sofort gelbe Kristalle abschieden. Die Substanz konnte aus wenig Äthanol umkristallisiert werden. Man erhielt feine, gelbe Nadelchen (Zers. -P. 227-230°). Die Ausbeute betrug 1,10 g = 27 % d. Th.

|         |                  |                                     |                          |
|---------|------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| (WB 27) | 4.257 mg Subst., | 5.440 mg H <sub>2</sub> O,          | 6.960 mg CO <sub>2</sub> |
| (WB 28) | 2.320 mg Subst., | 0.801 ccm N <sub>2</sub> bei 27° u. | 770 Torr                 |

|                                                             |         |        |       |   |      |   |       |
|-------------------------------------------------------------|---------|--------|-------|---|------|---|-------|
| C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub> | (278.2) | Ber. C | 34.54 | H | 2.14 | N | 40.28 |
|                                                             |         | Gef. C | 34.81 | H | 2.43 | N | 39.89 |

## Thiosemicarbazon des 5-Tetrazolaldehyds.

2,20 g (20 mMol) des Tetrazolaldehyds +) wurden mit einer Lösung von 1,80 (20 mMol) Thiosemicarbazid in 20 ccm 50-proz. Äthanol 20 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten schieden sich schmutzig-gelbe Kristalle ab, die sich aus Wasser/Äthanol (1 : 1) umkristallisieren liessen. Man erhielt schwach gelbliche Spiesse (Zers. -P. 250°). Die Ausbeute betrug 1,20 g = 40 % d. Th.

|         |                  |                                     |                           |
|---------|------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| (WB 29) | 4.338 mg Subst., | 3.320 mg CO <sub>2</sub> ,          | 1.180 mg H <sub>2</sub> O |
| (WB 30) | 2.022 mg Subst., | 1.000 ccm N <sub>2</sub> bei 26° u. | 767 Torr                  |

|                                                |         |        |       |   |      |   |       |
|------------------------------------------------|---------|--------|-------|---|------|---|-------|
| C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> N <sub>7</sub> S | (170.2) | Ber. C | 21.07 | H | 2.95 | N | 57.34 |
|                                                |         | Gef. C | 20.89 | H | 3.04 | N | 56.99 |

## 5-Tetrazolaldehyd-oxim.

8,00 g (70 mMol) Tetrazolaldehyd +) wurden in 30 ccm Methanol gelöst und dazu eine Lösung von 6,00 g (900 mMol) Hydroxyaminchlorhydrat und 5,00 g Natriumcarbonat in 40 ccm Wasser gegeben. Man liess die Mischung über Nacht im Kühlschrank stehen und saugte am nächsten Tag die abgeschiedenen Kristalle ab. Man konnte sie aus Isopropylalcohol umkristallisieren und erhielt farblose Blättchen (Schmp. 173-175°). Die Ausbeute betrug 3,50 g = 42,5 % d. Th.

|         |                  |                                     |                           |
|---------|------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| (WB 31) | 3.700 mg Subst., | 2.520 mg CO <sub>2</sub> ,          | 1.260 mg H <sub>2</sub> O |
| (WB 32) | 1.588 mg Subst., | 0.774 ccm N <sub>2</sub> bei 23° u. | 723 Torr                  |

|                                               |         |        |       |   |      |   |       |
|-----------------------------------------------|---------|--------|-------|---|------|---|-------|
| C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> ON <sub>5</sub> | (113.1) | Ber. C | 18.34 | H | 3.85 | N | 53.47 |
|                                               |         | Gef. C | 18.59 | H | 3.81 | N | 53.47 |

+ ) Aus dem Al-Salz frisch hergestelltes Rohprodukt.

## Versuche einer Kondensation des rohen Aldehyds mit Thiohydantoin.

### a) Basisch:

4.00 g (35 mMol) Tetrazolaldehyd +) wurden in 50 ccm Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 4.10 g (35 mMol) Thiohydantoin in 100 ccm Wasser versetzt und als Kondensationsmittel 5 ccm konz. Ammoniak und 500 mg Ammonchlorid zugegeben. Man erhitzte 10 Stdn, unter Rückfluss, wobei  $\text{H}_2\text{S}$ -Entwicklung eintrat und die Lösung sich immer stärker rotbraun verfärbte. Nach dem Erkalten wurde vom nicht umgesetzten Thiohydantoin abfiltriert und mit 2 n HCl angesäuert. Nach mehrstündigem Stehen im Kühlschrank schied sich ein brauner Niederschlag ab, der bicarbonatlöslich war. Die Rohausbeute betrug 500 mg; das sind 7 % d.Th., bezogen auf den Aldehyd. Die Substanz wurde mehrmals mit Tierkohle aufgekocht und aus Wasser umkristallisiert. Man erhielt winzige, gelbe Nadelchen (Zers. -P.  $>360^\circ$ ). - Wenn man das obengenannte Gemisch statt 10 Stdn. 30 Stdn. kochte, war alles Thiohydantoin umgesetzt. Die Ausbeute erhöhte sich allerdings nicht.

### b) Sauer:

4.00 g (35 mMol) Tetrazolaldehyd +) wurden mit 5.00 g Thiohydantoin in 100 ccm Eisessig gelöst und 6 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Nach beendeter Reaktion, die von starker  $\text{H}_2\text{S}$ -Entwicklung begleitet war, wurde der Kolben über Nacht in den Kühlschrank gestellt, wobei sich bereits der Hauptteil des gewünschten, sauren Kondensationsproduktes abschied. Durch Einengen der Mutterlauge konnte noch eine weitere Portion erhalten werden. Nicht umgesetztes Thiohydantoin liess sich bei diesem Versuch nicht mehr isolieren. Die Rohausbeute betrug 2.10 g (29 % d.Th., bezogen auf den Aldehyd).

|                                                   |                  |                                                   |                               |
|---------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------|
| (WB 33)                                           | 3.560 mg Subst., | 3.950 mg $\text{CO}_2$ ,                          | 0.770 mg $\text{H}_2\text{O}$ |
| (WB 34)                                           | 1.206 mg Subst., | 0.441 ccm $\text{N}_2$ bei $27^\circ$ u. 747 Torr |                               |
| $\text{C}_5\text{H}_4\text{ON}_6\text{S}$ (196.2) | Ber. C 30.60     | H 2.06                                            | N 42.84                       |
|                                                   | Gef. C 30.29     | H 2.42                                            | N 42.88                       |

## Dianilinoverbindung des 5-Tetrazolaldehyds.

16.00 g Tetrazolaldehyd +) wurden mit 13 g (0.14 mMol) frisch destilliertem Anilin ohne Lösungsmittel 12 Stdn, auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen knetete man die dunkelbraune, zähe Masse solange mit Äther durch bis man eine grünliche, trockene, nicht mehr klebrige Kristallmasse erhielt. Die Rohausbeute betrug 15.00 g (25 % d.Th.). Beim Stehen an der Luft zerfloss die Substanz allmählich. Man konnte sie aus viel Amylacetat umkristallisieren, wobei man farblose, winzige, sargdeckelähnliche Kristalle (Schmp.  $180-183^\circ$ ) erhielt.

-----  
+) Aus dem Al-Salz frisch hergestelltes Rohprodukt.

(WB 35) 3.700 mg Subst., 8.550 mg CO<sub>2</sub>, 1.830 mg H<sub>2</sub>O  
 (WB 36) 1.362 mg Subst., 0.352 ccm N<sub>2</sub> bei 25° u. 713 Torr

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub> (266.3) Ber. C 63.21 H 5.31 N 31.60  
 Gef. C 63.06 H 5.53 N 31.47

### β-Tetrazolyl-(5)-α-(äthoxy-formamino)-propionsäure-isopropylat.

Man löste unter Rühren (am besten mit einem Magnetrührer) 2.00 g (84 mMol) Natrium in absol. Isopropylalkohol und gab anschliessend eine Lösung von 9.00 g (42 mMol) Formaminomalonester in 20 ccm absol. Isopropanol auf einmal dazu. Dann kochte man die Mischung ca. 2 Stdn. unter Rückfluss und liess hierauf innerhalb von 1 1/2 Stdn. 5.00 g (42 mMol) Chlormethyl-tetrazol in 50 ccm absol. Isopropanol gelöst zutropfen. Man kochte unter Rückfluss und Rühren noch 10 Stdn. Nach beendeter Reaktion zog man den Isopropylalkohol i. Vak. ab und säuerte mit 2 n HCl an. Der Isopropylester schied sich zunächst ölig ab, kristallisierte aber im Kühlschrank innerhalb einer Stde. völlig durch. Man saugte die Substanz ab und trocknete sie im Exsiccator über Kieselgel. Ausbeute 8.50 g (65 % d. Th.).

### β-Tetrazolyl-(5)-alanin.

5.00 g (16 mMol) des Isopropylesters wurden eine Stde. mit halbkonz. HCl gekocht, wobei Verseifung und Decarboxylierung eintrat. Am vorteilhaftesten war es, wenn man die Salzsäure i. Vak. abzog und den Rückstand im Exsiccator über KOH kristallisieren liess. Das Aminosäurehydrochlorid wurde aus Methanol umkristallisiert. -

Ausbeute und Rf-Wert +) waren die gleichen wie bei einem Molverhältnis Formaminomalonester : Chlormethyltetrazol (2 : 1). -

### Bromierungsversuche von 5-Diphenyl-methyl-tetrazol.

- 5 Stdn. mit Brom bei UV-Licht in siedendem Tetrachlorkohlenstoff;
- 10 Stdn. mit Bromsuccinimid und Benzoylperoxyd in siedendem CCl<sub>4</sub>;
- Mit Brom in CCl<sub>4</sub> im Bombenrohr.

Die beiden ersten Versuche lieferten das Ausgangsmaterial beinahe quantitativ zurück. Beim dritten Versuch wurden 4.80 g Tetrazol (20 mMol) mit 3.20 g Brom (20 mMol) in 20 ml CCl<sub>4</sub> 4 Stdn. im Bombenrohr auf 170° erhitzt. Nach dem Abdunsten des Lösungsmittels presste man die noch schmierigen Kristalle auf dem Tonteller ab und kristallisierte aus Cyclohexan um. Ausbeute 2.00 g (32 % d. Th. ; Schmp. 212°).

+) Der Rf-Wert im System Phenol/Wasser beträgt 0.12.

(WB 37) 3.306 mg Subst., 6.060 mg CO<sub>2</sub>, 0.970 mg H<sub>2</sub>O;

|                                                 |         |        |       |   |      |
|-------------------------------------------------|---------|--------|-------|---|------|
| C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> Br <sub>2</sub> | (338.0) | Ber. C | 49.76 | H | 2.97 |
|                                                 |         | Gef. C | 50.02 | H | 3.28 |

Da die Substanz keinen Stickstoff mehr enthielt, musste der Tetrazolring abgebaut worden sein. Authentisches Tolandibromid 29) erwies sich als identisch mit obigem Produkt (IR-Vergleich, Misch-Schmp. ohne Depression). -

#### β-Tetrazolyl-(1)-essigsäure-äthylester.

10.00 g (60 mMol) des Kondensationsproduktes aus Formimino-isopropyl-äther und Glycinester-hydrochlorid 30) wurden mit dem Doppelten der berechneten Menge an gut getrockneter, chloroformischer Stickstoffwasserstoffsäurelösung in einem Druckkolben verschlossen und ca. 75 Stdn. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Es war darauf zu achten, dass diese Zeit nicht wesentlich überschritten wurde, da sonst Verharzung eintrat und die Ausbeute fiel. Nach der genannten Zeit öffnete man den Kolben vorsichtig im Abzug und liess das überschüssige Chloroform zunächst abdunsten. Das zurückgebliebene, gelbe Öl ging bei 150° und 0.2 Torr über. Es erwies sich als zweckmässig, keine grösseren Portionen als jeweils 5.00 g zu destillieren. da bei grösseren Mengen während der Destillation Verharzung eintrat. Ausbeute 4.50 (50 % d. Th.). Die reine Substanz war ein viskoses, wasserklares Öl, das sich innerhalb kurzer Zeit gelb verfärbte.

(WB 38) 4.191 mg Subst., 5.950 mg CO<sub>2</sub>, 1.980 mg H<sub>2</sub>O;

(WB 39) 3.137 mg Subst., 1.013 ccm N<sub>2</sub> bei 24° u. 738 Torr;

|                                                             |         |        |       |   |      |   |       |
|-------------------------------------------------------------|---------|--------|-------|---|------|---|-------|
| C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> | (156.1) | Ber. C | 38.49 | H | 5.17 | N | 35.92 |
|                                                             |         | Gef. C | 38.74 | H | 5.17 | N | 35.53 |

#### (1-Phenyl-tetrazolyl-(5))-brenztraubensäureäthylester-oxim.

12.00 g (46 mMol) 1-Phenyl-tetrazolyl-(5)-brenztraubensäureäthylester 16) wurden in 150 ccm Methanol gelöst und mit einer Lösung von 3.60 g (46 mMol) Hydroxylaminhydrochlorid und 2.45 g Natriumcarbonat in 50 ccm Wasser versetzt und eine Stde. unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde das Methanol i. Vak. abgezogen, nochmals 50 ccm Wasser zugegeben und über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt, wobei das Oxim auskristallisierte (Schmp. 83-85°; Ausbeute 9.30 g = 71 % d. Th.). -

#### β-(1-Phenyl-tetrazolyl-(5))-alanin-hydrochlorid.

6.00 g des ungereinigten Oxims wurden in 150 ccm Äthanol gelöst und mit Raney-Nickel unter Normaldruck bei Raumtemperatur hydriert. Die Wasserstoffaufnahme dauerte ungefähr 15-18 Stdn. Nachdem vom Katalysator abfiltriert und

das Äthanol abgezogen war, versetzte man mit 5 n HCl und kochte eine Stde. unter Rückfluss. Man dampfte i. Vak. zur Trockene ein und liess das Aminosäurehydrochlorid im Exsiccator über KOH kristallisieren. Ausbeute 5,00 g (85 % d. Th.). Das Hydrochlorid liess sich leidlich gut aus Isopropanol umkristallisieren (Schmp. 205-212°).

|         |                  |                                     |                           |
|---------|------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| (WB 40) | 3.001 mg Subst., | 4.769 mg CO <sub>2</sub> ,          | 1.230 mg H <sub>2</sub> O |
| (WB 41) | 1.546 mg Subst., | 0.374 ccm N <sub>2</sub> bei 24° u. | 710 Torr                  |

|                                                                          |        |       |   |      |   |       |
|--------------------------------------------------------------------------|--------|-------|---|------|---|-------|
| C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> Cl (269.3) | Ber. C | 44.65 | H | 4.50 | N | 26.04 |
|                                                                          | Gef. C | 44.37 | H | 4.58 | N | 25.97 |

### 3-Phenyl-thiohydantoin des β-(1-Phenyl-tetrazolyl-(5)-alanins.

1,00 g des Tetrazolylalanin HCl wurde in absol. Äthanol gelöst und mit trockenem Pyridin gefällt. Das getrocknete Alaninderivat wurde mit Phenylsenföl umgesetzt (31) und das Thiocarbamylsäurederivat zwei Stdn. mit 1 n HCl gekocht. Die leicht gelb gefärbten Kristalle konnte man aus einem Gemisch Äthanol/Wasser (2 : 1) umkristallisieren (Schmp. des Thiohydantoin 182 - 185°).

|         |                  |                                     |                           |
|---------|------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| (WB 42) | 3.132 mg Subst., | 6.667 mg CO <sub>2</sub> ,          | 1.278 mg H <sub>2</sub> O |
| (WB 43) | 2.128 mg Subst., | 0.455 ccm N <sub>2</sub> bei 24° u. | 729 Torr                  |

|                                                                         |        |       |   |      |   |       |
|-------------------------------------------------------------------------|--------|-------|---|------|---|-------|
| C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S (350.4) | Ber. C | 58.27 | H | 4.03 | N | 23.35 |
|                                                                         | Gef. C | 58.09 | H | 4.57 | N | 23.57 |

### Verseifung von (5-Phenyl-tetrazolyl-(1))-oxalessigsäure-äthylester.

5,00 g (15 mMol) Phenyl-tetrazolyl-oxalessigsäure-äthylester wurden mit 50 ccm 4 n HCl auf dem Magnetrührer im Paraffanbad 24 Stdn. auf 60° erhitzt, wobei dauernd ein schwacher Stickstoffstrom zur Austreibung der Kohlensäure hindurchgeleitet wurde. Das entwickelte CO<sub>2</sub> wurde in vorgeschalteten Waschflaschen mit Barytlaug absorbiert. Die Reaktion hatte eine Anlaufzeit von mehreren Stdn. Nach Beendigung der Verseifung wurde das Bariumcarbonat abgesaugt und gegläht. Nach der ausgewogenen Bariumoxydmenge waren 50 % der Oxalessigsäure in β-(5-Phenyl-tetrazolyl-(1))-brenztraubensäure übergegangen. Daneben trat Rückspaltung zu Oxalsäure und Phenyltetrazolylessigsäure ein. Am vorteilhaftesten erwies sich die Abtrennung der gewünschten Ketosäure aus diesem Gemisch über das Phenylhydrazon. -

## Phenylhydrazon der (5-Phenyl-tetrazolyl-(1))-brenztraubensäure.

5.00 g des Säuregemisches wurden in 30 ccm Wasser gelöst und mit Soda alkalisch gemacht (damit sich nicht die Hydraziniumsalze der Säuren bilden konnten). Mit Eisessig brachte man die Lösung auf  $p_H$  6, wobei die zunächst entstandene Trübung verschwand und man eine klare Lösung erhielt. Dazu gab man eine Suspension von 2.50 g frisch destilliertem Phenylhydrazin in 10 ccm Wasser. Das Phenylhydrazon fiel beim Schütteln fast augenblicklich als bräunliche Schmiere aus. Man stellte die Lösung über Nacht in den Kühlschrank, wobei Kristallisation erfolgte. Man saugte ab und löste die Kristalle zur Reinigung in heisser Bicarbonatlösung. Nach Abfiltrieren von Ungelöstem säuerte man mit verdünnter HCl an, wobei das Phenylhydrazon bereits ziemlich rein ausfiel. Es liess sich am besten aus Eisessig umkristallisieren, weniger gut aus Wasser oder Methanol. Man erhielt gelbe Kristalle, Schmp.  $148 - 150^{\circ}$ . Ausbeute 2.50 g = 72 % d. Th.

|         |                  |                                              |                 |
|---------|------------------|----------------------------------------------|-----------------|
| (WB 44) | 2.943 mg Subst., | 6.439 mg $CO_2$ ,                            | 1.180 mg $H_2O$ |
| (WB 45) | 2.623 mg Subst., | 0.627 ccm $N_2$ bei $26^{\circ}$ u. 732 Torr |                 |

|                      |         |        |       |   |      |   |       |
|----------------------|---------|--------|-------|---|------|---|-------|
| $C_{16}H_{14}N_6O_2$ | (322.3) | Ber. C | 59.49 | H | 4.68 | N | 26.02 |
|                      |         | Gef. C | 59.73 | H | 4.49 | N | 26.29 |

## Dinitrophenylhydrazon der (5-Phenyl-tetrazolyl-(1))-brenztraubensäure.

1.00 g des Säuregemisches wurde mit 5 ccm einer schwefelsauren, äthanolischen Dinitrophenylhydrazinlösung versetzt und 5 Min. erhitzt. Beim Erkalten schieden sich allmählich gelbe Kristalle ab. Zur quantitativen Fällung versetzte man mit Wasser und saugte nach einigem Stehen das Dinitrophenylhydrazon ab. Das Produkt liess sich aus Wasser/Äthanol (5 : 1) umkristallisieren. Es fielen feine, gelbe Nadelchen (Schmp.  $210^{\circ}$ ) an.

|         |                  |                                              |                 |
|---------|------------------|----------------------------------------------|-----------------|
| (WB 46) | 2.842 mg Subst., | 4.830 mg $CO_2$ ,                            | 0.830 mg $H_2O$ |
| (WB 47) | 1.531 mg Subst., | 0.382 ccm $N_2$ bei $25^{\circ}$ u. 715 Torr |                 |

|                      |         |        |       |   |      |   |       |
|----------------------|---------|--------|-------|---|------|---|-------|
| $C_{16}H_{12}N_8O_6$ | (412.3) | Ber. C | 46.64 | H | 2.94 | N | 27.18 |
|                      |         | Gef. C | 46.38 | H | 3.27 | N | 26.89 |

## Versuche zur Hydrierung des Phenylhydrazons.

- Mit Raney-Nickel bei Raumtemperatur und Normaldruck in Tetrahydrofuran.
- Mit Raney-Nickel bei Raumtemperatur und 160 atü in Tetrahydrofuran.
- Mit Platinoxid bei Raumtemperatur und Normaldruck in Eisessig.
- Mit Platinoxid bei Raumtemperatur und 200 atü in Eisessig.
- Mit Platinoxid bei  $100^{\circ}$  und 180 atü in Eisessig.
- Mit Raney-Nickel bei  $100^{\circ}$  und 180 atü in Tetrahydrofuran.

Versuche mit a und c lieferten nahezu quantitativ unverändertes Ausgangsmaterial. Bei e und f konnte nur noch eine braune Schmiere isoliert werden. Wasserstoffaufnahme wurde in keinem der Fälle beobachtet. Bei Versuch d wurden neben dem Ausgangsmaterial nur sehr geringe Mengen farbloser Kristalle isoliert, die nach einmaligem Umkristallisieren aus Isopropanol gerade für eine C-H-Bestimmung ausreichten. Der Schmp. lag bei 205°. Der Analyse nach handelte es sich um ein Cyclohexenylaminacemat. Die Aminosäure konnte nicht isoliert, sondern lediglich durch die Ninhydrinreaktion nachgewiesen werden.

(WB 48) 2.842 mg Subst., 6.298 mg CO<sub>2</sub>, 2.830 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (157.2) Ber. C 60.43 H 9.51

Gef. C 60.47 H 9.37

#### $\alpha$ -(5-Phenyl-tetrazolyl-(1))- $\beta$ -äthoxy-acrylsäure.

6.50 g (30 mMol) Äthoxymethylenphenyloxazon 32) wurden mit einem 10-proz. Überschuss von chloroformischer Stickstoffwasserstoffsäure-Lösung +) 4 Tage in einem Druckkolben verschlossen bei Raumtemperatur aufbewahrt. Man öffnete im Abzug und liess das überschüssige Chloroform abdunsten. Es hinterblieb eine rötliche, zähe Masse, die mit warmer Natriumbicarbonatlösung behandelt wurde. Man filtrierte vom Ungelösten ab und säuerte das Filtrat mit konz. Salzsäure vorsichtig an. Die Acrylsäure fiel zunächst als orangefarbenes Öl aus, das innerhalb von 2 - 3 Stdn. im Kühlschrank völlig durchkristallisierte. Rohausbeute 6.20 g (80 % d. Th.). Das Produkt liess sich aus Wasser/Äthanol (5 : 1) umkristallisieren und fiel in farblosen Nadeln (Schmp. 161°) an.

(WB 49) 3.540 mg Subst., 7.090 mg CO<sub>2</sub>, 1.490 mg H<sub>2</sub>O

(WB 50) 2.770 mg Subst., 0.546 ccm N<sub>2</sub> bei 26° u. 721 Torr

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (260.2) Ber. C 55.64 H 4.28 N 21.63

Gef. C 55.66 H 4.64 N 21.35

#### $\alpha$ -(5-Phenyl-tetrazolyl-(1))- $\beta$ -äthoxy-acrylsäure-äthylester.

13.00 g (50 mMol) Säure wurden mit 50 ccm absol. Äthanol unter Hindurchleiten eines trockenen HCl-Gasstromes 6 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Anschliessend zog man den Äthanol i. Vak. ab, wobei eine bräunliche, angenehm riechende, schmierige Masse zurückblieb, die weder destilliert noch kristallisiert werden konnte. Ausbeute 9.15 g (57 % d. Th.). Zur Charakterisierung wurde das Phenylhydrazon hergestellt.

+) Die verwendeten N<sub>3</sub>H-Lösungen waren alle ca. 10 %ig.

**$\beta$ -Phenylhydrazon des  $\alpha$ -(5-Phenyl-tetrazolyl-(1))-acryl-säure-äthylesters.**

5.60 g (20 mMol) des Esters wurden mit 2.00 g (20 mMol) frisch destillierten Phenylhydrazins in einem Gemisch von 10 ccm Wasser und 10 ccm Eisessig 10 Min. gekocht. Man stellte die Lösung über Nacht in den Kühlschrank, wobei sich ein gelbes Öl abschied, das mit Äther angerieben wurde. Die Ausbeute war quantitativ. Man kristallisierte aus Wasser/Äthanol (3 : 1) um und erhielt sandfarbene Kristalle (Schmp. 153°).

IR-Absorptionen:  $\nu$ -NH 3300  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu$ -COOR 1690  $\text{cm}^{-1}$

UV-Absorptionen in Dioxan:  $\lambda_{\text{max}}$  215 ( $\epsilon$  = 16400) und  
 $\lambda_{\text{max}}$  239 ( $\epsilon$  = 21200)

(WB 51) 4.217 mg Subst., 9.502 mg CO<sub>2</sub>, 1.940 mg H<sub>2</sub>O  
 (WB 52) 1.712 mg Subst., 0.371 ccm N<sub>2</sub> bei 23° u. 725 Torr

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (350.4) Ber. C 61.77 H 5.18 N 24.01  
 Gef. C 61.48 H 5.15 N 23.84

**trans-Phenylhydrazon des  $\alpha$ -(5-Phenyl-tetrazolyl-(1))-acryl-säure-äthylesters.**

2.00 g des obigen Phenylhydrazons wurden im 20 ccm frisch destilliertem Essigsäureanhydrid eine Stde. unter Rückfluss gekocht. Nach Abziehen des Essigsäureanhydrids i. Vak. blieben zitronengelbe Kristalle zurück, die sich aus 50-proz. Äthanol umkristallisieren liessen (Schmp. 185°). Die Ausbeute war quantitativ.

(WB 53) 2.413 mg Subst., 5.435 mg CO<sub>2</sub>, 1.160 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (350.4) Ber. C 61.77 H 5.18  
 Gef. C 61.47 H 5.38

Aus diesen Werten ist ersichtlich, dass der gewünschte Ringschluss nicht eingetreten ist, sondern lediglich eine Isomerisierung.

IR-Absorptionen:  $\nu$ -COOR 1720  $\text{cm}^{-1}$

UV-Absorptionen im Dioxan:  $\lambda_{\text{max}}$  235 ( $\epsilon$  = 20000),  
 $\lambda_{\text{max}}$  278 ( $\epsilon$  = 17100)

**1-( $\beta$ -Hydroxy-vinyl)-5-phenyl-tetrazol; (5-Phenyl-tetrazolyl-(1))-acetaldehyd.**

5.20 g (20 mMol)  $\alpha$ -(5-Phenyl-tetrazolyl-(1))- $\beta$ -äthoxy-acrylsäure wurden eine Stde. mit 50 ccm konz. Salzsäure unter Rückfluss gekocht, anschliessend

i. Vak. zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Wasser extrahiert, abgesaugt und einige Male mit Wasser gewaschen. Man trocknete die Substanz über Nacht im Exsiccator über Kieselgel. Da sich das Produkt aus den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln sehr schlecht umkristallisieren liess, wurde zur Identifizierung ein Dinitrophenylhydrazon hergestellt.

Eine kleine Probe wurde in ca. 10 ccm einer schwefelsauren, äthanolischen Dinitrophenylhydrazinlösung gelöst. Ohne Erwärmen fiel nach einigen Min. bereits das Hydrazon aus. Man saugte ab und kristallisierte aus Amylacetat um, wobei man gelbe Nadeln (Schmp. 183 - 187°) erhielt.

|         |                  |                                     |                           |
|---------|------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| (WB 54) | 3.060 mg Subst., | 5.488 mg CO <sub>2</sub> ,          | 0.945 mg H <sub>2</sub> O |
| (WB 55) | 1.671 mg Subst., | 0.470 ccm N <sub>2</sub> bei 25° u. | 714 Torr                  |

|                                                                       |        |       |   |      |   |       |
|-----------------------------------------------------------------------|--------|-------|---|------|---|-------|
| C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub> (468.3) | Ber. C | 48.95 | H | 3.29 | N | 30.45 |
|                                                                       | Gef. C | 48.94 | H | 3.46 | N | 30.27 |

#### Verätherung des 1-(β-Hydroxy-vinyl-) 5-phenyl-tetrazols.

9.50 g (50 mMol) des Äthanol wurden mit der entsprechenden Menge an ätherischer Diazomethanolösung versetzt (kein Überschuss!) und 24 Stdn. im Kühlschrank aufbewahrt. Das Ausgangsmaterial ging langsam unter Stickstoffentwicklung in Lösung. Nach einiger Zeit begann der gewünschte Äther sich langsam abzuscheiden. Man saugte ab und kristallisierte aus Dibutyläther um. Man erhielt feine, farblose Blättchen (Schmp. 108 - 110°; Ausbeute 30 % d. Th.). Durch Aufarbeiten der Mutterlauge liess sich noch einmal die gleiche Menge Äther isolieren.

|         |                  |                                     |                           |
|---------|------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| (WB 56) | 2.773 mg Subst., | 6.072 mg CO <sub>2</sub> ,          | 1.260 mg H <sub>2</sub> O |
| (WB 57) | 2.255 mg Subst., | 0.580 ccm N <sub>2</sub> bei 26° u. | 717 Torr                  |

|                                                          |        |       |   |      |   |       |
|----------------------------------------------------------|--------|-------|---|------|---|-------|
| C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O (202.2) | Ber. C | 59.46 | H | 4.99 | N | 27.74 |
|                                                          | Gef. C | 59.75 | H | 5.08 | N | 27.70 |

#### Oximierung von 1-(β-Hydroxy-vinyl-)5-phenyl-tetrazol.

4.50 g (25 mMol) des Tetrazols wurden mit einer wässrigen Lösung von 2.00 g Hydroxylammoniumchlorid, das mit Soda auf pH 6 gebracht wurde, in 300 ccm Methanol gelöst und eine Stdn. unter Rückfluss gekocht, anschliessend das Äthanol i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Man erhielt feine, farblose Blättchen, die keinen scharfen Schmp. hatten, sondern bereits bei 75° zu sintern begannen und erst bei 112° klar schmolzen. Ausbeute 3.70 g der gereinigten Substanz (78 % d. Th.).

|         |                  |                                                 |                           |
|---------|------------------|-------------------------------------------------|---------------------------|
| (WB 58) | 3.746 mg Subst., | 7.322 mg CO <sub>2</sub> ,                      | 1.451 mg H <sub>2</sub> O |
| (WB 59) | 1.944 mg Subst., | 0.614 ccm N <sub>2</sub> bei 25 <sup>0</sup> u. | 723 Torr                  |

|                                                        |      |         |        |         |
|--------------------------------------------------------|------|---------|--------|---------|
| C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>5</sub> O (203.2) | Ber. | C 53.20 | H 4.47 | N 34.47 |
|                                                        | Gef. | C 53.34 | H 4.33 | N 34.42 |

Hydrierung von 1-(β-Hydroxy-vinyl-)5-phenyl-tetrazol-oxim und anschliessende Acetylierung.

1.50 g (13 mMol) des Oxims wurden in 30 ccm Äthanol gelöst und mit Raney-Nickel unter Normaldruck hydriert. Nach 30 Stdn. war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Das Äthanol wurde abgezogen und das zurückbleibende, klare, ammoniakartig riechende Öl mit dem ca. 10-fachen Überschuss Acetanhydrid 10 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Abziehen des überschüssigen Essigsäureanhydrids konnte der kristalline Rückstand aus Amylacetat umkristallisiert werden. Man erhielt so farblose Kristalle (Schmp. 145<sup>0</sup>). Die Ausbeute betrug 1.40 g (82.5 % d. Th.).

|         |                  |                                                 |                           |
|---------|------------------|-------------------------------------------------|---------------------------|
| (WB 60) | 3.451 mg Subst., | 7.254 mg CO <sub>2</sub> ,                      | 1.761 mg H <sub>2</sub> O |
| (WB 61) | 1.989 mg Subst., | 0.554 ccm N <sub>2</sub> bei 25 <sup>0</sup> u. | 720 Torr                  |

|                                                          |      |         |        |         |
|----------------------------------------------------------|------|---------|--------|---------|
| C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O (231.2) | Ber. | C 57.19 | H 5.67 | N 30.32 |
|                                                          | Gef. | C 57.36 | H 5.71 | N 30.23 |

### 5-(p-Nitrobenzyl)-tetrazol.

a) 5.64 g 2-Phenyl-4-(p-nitrobenzal)-oxazolon-(5) (20 mMol) 33) wurden mit 15 ccm HN<sub>3</sub>/Chloroform-Lösung in der Bombe übergossen, zugeschmolzen und 5 Stdn. auf 100 - 115<sup>0</sup> erhitzt. Die nach dem Abdampfen des Lösungsmittels hinterbleibende braune Masse zerlegte man mit Bicarbonat in Säure und Neutralteil. Letzterer lieferte beim Anreiben mit absol. Äthanol, neben einem darin gut löslichen Anteil, der nicht weiter untersucht wurde, ein Kristallisat (1.24 g), das sich als Ausgangsmaterial erwies. Der Säureteil (1.97 g) wurde zweimal aus Essigester unter Zusatz von einigen Tropfen Äthanol und zur Analyse nochmals aus Methanol umkristallisiert. Die langen, flachen Blättchen vom Schmp. 186 - 188<sup>0</sup> erwiesen sich nach Mischprobe und IR-Spektrum als identisch mit dem unter b) hergestellten Material.

|         |                  |                                    |                           |
|---------|------------------|------------------------------------|---------------------------|
| (WB 85) | 3.381 mg Subst., | 5.850 mg CO <sub>2</sub> ,         | 1.080 mg H <sub>2</sub> O |
| (WB 86) | 1.746 mg Subst., | 0.557 ccm N <sub>2</sub> bei 25 u. | 711 Torr                  |

|                                                                     |      |         |        |         |
|---------------------------------------------------------------------|------|---------|--------|---------|
| C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> (205.2) | Ber. | C 46.83 | H 3.44 | N 34.17 |
|                                                                     | Gef. | C 47.22 | H 3.57 | N 34.19 |

b) Da bei der Azidierung mit  $\text{HN}_3$ /Chloroform aus dem p-Nitro-benzyl-cyanid nur zu 7 - 8 % das entsprechende Tetrazol entstand, wurde auf das Natriumazid/Aluminiumchlorid-Verfahren zurückgegriffen. 16.20 g p-Nitrobenzyl-cyanid (110 mMol) 34) wurden in gewohnter Weise mit 7.1 g (110 mMol) Natriumazid in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran suspendiert und unter Rühren portionsweise 14.5 g (110 mMol) Aluminiumchlorid eingetragen. Man rührte 25 Std. unter Rückfluss, zog anschliessend das Lösungsmittel zum grössten Teil i. Vak. ab und säuerte mit halbkonz.  $\text{HCl}$  an, wobei sich ein brauner Niederschlag abschied. Man trennte mit Bicarbonat von nicht umgesetztem Nitril ab und säuerte das Filtrat erneut an. Das Produkt wurde aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 8.55 g = 41.6 % d. Th., Schmp. 189 - 191°. Nebenbei isolierte man wieder 7.50 g = 46 % des Ausgangsmaterials.

|         |                  |                                            |                               |
|---------|------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|
| (WB 87) | 3.768 mg Subst., | 6.460 mg $\text{CO}_2$ ,                   | 1.230 mg $\text{H}_2\text{O}$ |
| (WB 88) | 1.150 mg Subst., | 0.361 ccm $\text{N}_2$ bei 24° u. 721 Torr |                               |

|                                                    |      |         |        |         |
|----------------------------------------------------|------|---------|--------|---------|
| $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2$ (205.2) | Ber. | C 46.83 | H 3.44 | N 34.17 |
|                                                    | Gef. | C 46.79 | H 3.65 | N 34.23 |

Umsetzung von 2,4-Dimethyl-4-acetamino-oxazolon-(5) mit Stickstoffwasserstoffsäure.

4.50 g (26 mMol) der oben genannten Substanz wurden zunächst in 20 ccm absol. Tetrahydrofuran gelöst und dann mit der berechneten Menge chloroformischer Stickstoffwasserstoffsäure-Lösung versetzt. Beim Zusammengeben trat merkliche Erwärmung ein. Man liess das Oxazolon 35) 5 Tage im Druckkolben bei Raumtemperatur stehen, filtrierte dann vom ungelösten Ausgangsmaterial ab, liess das Filtrat eindunsten, löste in Wasser und versetzte mit  $\text{AgNO}_3$ -Lösung. Man trennte das Silbersalz ab, schlammte in Wasser auf und leitete einen  $\text{H}_2\text{S}$ -Strom durch die Suspension, bis alles Silber als Sulfid abgeschieden war. Das Filtrat wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Amylacetat umkristallisiert. Die dabei anfallenden glänzenden Nadeln erwiesen sich gemäss Misch-Schmp. und IR-Spektrum als identisch mit 5-Methyltetrazol. Ausbeute 1.60 g = 72.5 % der Th. Schmp. 174 - 176°.

|         |                  |                          |                               |
|---------|------------------|--------------------------|-------------------------------|
| (WB 62) | 3.996 mg Subst., | 4.260 mg $\text{CO}_2$ , | 1.800 mg $\text{H}_2\text{O}$ |
|---------|------------------|--------------------------|-------------------------------|

|                                         |      |         |        |
|-----------------------------------------|------|---------|--------|
| $\text{C}_2\text{H}_4\text{N}_4$ (84.1) | Ber. | C 28.80 | H 4.80 |
|                                         | Gef. | C 28.86 | H 5.04 |

Umsetzung von 2-Phenyl-4-methyl-diäthoxymethyl-oxazon-(5) mit Stickstoffwasserstoffsäure.

10.8 g (40 Mol) des Oxazolons 36) wurden mit der entsprechenden Menge chloroformischer Stickstoffwasserstoffsäure-Lösung im Bombenrohr 7 - 8 Std. auf 80° erhitzt, da bei Raumtemperatur keine Reaktion eintrat. Die Lösung färbte sich dunkelbraun und es entstand ein starker Druck. Das entweichende Gas bestand teilweise aus CO<sub>2</sub>. Um die Acetalgruppe zu schützen, zog man das Lösungsmittel im Exsiccator vorsichtig ab (stösst!). Es schieden sich bald rötliche Kristalle ab. Das Produkt erwies sich als ein Gemisch aus einem sauren und einem neutralen Bestandteil. Man trennte mit Bicarbonat und filtrierte vom Ungelösten ab. Der saure Teil konnte aus Wasser umkristallisiert werden und erwies sich als identisch mit 5-Phenyl-tetrazol. Der Neutralteil ergab eine Fällung mit saurer Dinitrophenylhydrazinlösung. Das Hydrazon liess sich unter grossen Verlusten aus Dioxan umkristallisieren. Die gelben, pulverigen Kristalle schmolzen bei 305 - 310° unter Zersetzung.

|         |                  |                                     |                           |
|---------|------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| (WB 63) | 4.234 mg Subst., | 6.399 mg CO <sub>2</sub> ,          | 1.069 mg H <sub>2</sub> O |
| (WB 64) | 2.551 mg Subst., | 0.599 ccm N <sub>2</sub> bei 23° u. | 722 Torr                  |

|                                                                       |      |         |        |         |
|-----------------------------------------------------------------------|------|---------|--------|---------|
| C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>8</sub> O <sub>8</sub> (432.4) | Ber. | C 41.67 | H 2.81 | N 25.92 |
|                                                                       | Gef. | C 41.24 | H 2.83 | N 25.73 |

Die analytischen Daten sowie das Infrarot-Spektrum erwiesen die Identität mit dem Bis-dinitrophenylhydrazon des Methylglyoxals. -

1-(Diphenyl-methyl)-5-phenyl-tetrazol.

12.5 g (40 mMol) 2-Phenyl-4,4-diphenyl-oxazon-(5) 37) wurden mit 7.8 g (120 mMol) Natriumazid und einer Lösung von 6.50 g (50 mMol) Aluminiumchlorid in 150 ccm absol. Tetrahydrofuran versetzt und 24 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach beendeter Reaktion zog man das Lösungsmittel i. Vak. vollständig ab und rieb die zurückbleibende, gelbe, harzige Masse mit Isopropanol an. In ca. 2 Std. war alles kristallisiert. Zur Abtrennung von noch vorhandenem Ausgangsmaterial kochte man kurz mit verd. HCl auf, wobei das Oxazon hydrolysiert wird, und trennte anschliessend mit Bicarbonatlösung. Das gewünschte Tetrazol war darin völlig unlöslich. Man konnte es aus Isopropanol umkristallisieren. Ausbeute 7.00 g (48.5 % d. Th., Schmp. 165 - 168°).

|         |                  |                                     |                           |
|---------|------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| (WB 65) | 3.034 mg Subst., | 8.560 mg CO <sub>2</sub> ,          | 1.490 mg H <sub>2</sub> O |
| (WB 66) | 1.820 mg Subst., | 0.304 ccm N <sub>2</sub> bei 25° u. | 715 Torr                  |

|                                                        |      |         |        |         |
|--------------------------------------------------------|------|---------|--------|---------|
| C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> (312.3) | Ber. | C 76.99 | H 5.18 | N 17.96 |
|                                                        | Gef. | C 76.99 | H 5.49 | N 18.00 |

Während der Reaktion und beim Kochen mit HCl tritt zum grössten Teil Decarboxylierung ein. Will man die Säure gewinnen, dann geht man in folgender Weise vor:

(5-Phenyl-tetrazolyl-(1))diphenyl-essigsäure.

Der gleiche Ansatz, wie beschrieben, wurde nach Abziehen des Lösungsmittels nicht mit HCl aufgekocht, sondern ca. 10 Min. mit verdünnter Essigsäure kalt behandelt, die sauren Bestandteile mit Bicarbonat abgetrennt und das Filtrat angesäuert. Die ausgefallenen Kristalle bestanden aus der gewünschten Säure und mehr oder weniger Benzoylamino-diphenyl-essigsäure. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser erhielt man die oben genannte Säure in reiner Form. Ausbeute 1.2 g (7 % d. Th., Schmp. 90°).

|         |                  |                                     |                           |
|---------|------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| (WB 67) | 3.530 mg Subst., | 8.747 mg CO <sub>2</sub> ,          | 1.440 mg H <sub>2</sub> O |
| (WB 68) | 2.688 mg Subst., | 0.371 ccm N <sub>2</sub> bei 27° u. | 718 Torr                  |

|                                                                       |        |       |   |      |   |       |
|-----------------------------------------------------------------------|--------|-------|---|------|---|-------|
| C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (356.4) | Ber. C | 67.44 | H | 4.85 | N | 14.98 |
|                                                                       | Gef. C | 67.62 | H | 4.56 | N | 14.84 |

β-Acetamino-äthylazid.

50.00 g (590 mMol) frisch bereiteten Methyloxazolins 38) wurden mit der berechneten Menge chloroformischer Stickstoffwasserstoffsäure-Lösung im Druckkolben drei Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Gleich nach dem Zusammengeben erwärmte sich die Lösung etwas und es trat leichte Trübung ein. Manchmal konnte man beobachten, dass sich im Laufe eines Tages Kristalle abschieden, die isoliert und analysiert wurden. Bei längerem Stehen verschwanden sie wieder. Sie waren sehr leicht wasserlöslich und konnten nicht umkristallisiert werden (ausgesprochener Salzcharakter). Schmp. 140°.

|         |                  |                                     |          |
|---------|------------------|-------------------------------------|----------|
| (WB 69) | 1.308 mg Subst., | 0.523 ccm N <sub>2</sub> bei 25° u. | 719 Torr |
|---------|------------------|-------------------------------------|----------|

|                                                       |        |       |
|-------------------------------------------------------|--------|-------|
| C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> ON <sub>4</sub> (128.2) | Ber. N | 43.77 |
|                                                       | Gef. N | 42.32 |

Nach der oben angegebenen Zeit wurde der Kolben vorsichtig geöffnet und das Chloroform i. Vak. abgezogen. Das zurückbleibende, leicht gelbliche, viskose Öl wurde i. Ölpumpenvak. destilliert. Siedepunkt: 100 - 105° bei 0.2 Torr. Refraktion n<sub>D</sub><sup>23°</sup> 1.4826. Ausbeute 55.00 g Azid (73.5 % d. Th.).

|         |                  |                                     |                           |
|---------|------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| (WB 70) | 4.052 mg Subst., | 5.580 mg CO <sub>2</sub> ,          | 2.320 mg H <sub>2</sub> O |
| (WB 71) | 2.659 mg Subst., | 1.056 ccm N <sub>2</sub> bei 24° u. | 719 Torr                  |

|                                                       |        |       |   |      |   |       |
|-------------------------------------------------------|--------|-------|---|------|---|-------|
| C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> ON <sub>4</sub> (128.2) | Ber. C | 37.53 | H | 6.30 | N | 43.77 |
|                                                       | Gef. C | 37.58 | H | 6.41 | N | 43.36 |

### $\beta$ -Benzoylamino-äthylazid.

15.00 g (100 mMol) frisch bereiteten Phenylloxazolins 39) wurden mit der berechneten Menge chloroformischer Stickstoffwasserstoffsäure-Lösung im Druckkolben 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach dem Öffnen zog man das Chloroform i. Vak. ab und destillierte das Azid im Ölpumpenvak. Sdp. : 145° bei 0.2 Torr. Ausbeute 10.00 g Azid (51.5 % d. Th.).

|         |                  |                                     |                           |
|---------|------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| (WB 72) | 2.799 mg Subst., | 5.878 mg CO <sub>2</sub> ,          | 1.360 mg H <sub>2</sub> O |
| (WB 73) | 3.410 mg Subst., | 0.892 ccm N <sub>2</sub> bei 23° u. | 716 Torr                  |

|                                                        |      |         |        |         |
|--------------------------------------------------------|------|---------|--------|---------|
| C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> ON <sub>4</sub> (190.2) | Ber. | C 56.89 | H 5.31 | N 29.46 |
|                                                        | Gef. | C 57.23 | H 5.44 | N 28.72 |

Da die Substanz ständig Stickstoff abgab, lagen die Analysenwerte durchwegs beim Kohlenstoff zu hoch, beim Stickstoff zu niedrig. -

### $\beta$ -Dichlor-acetamino-äthylazid.

7.50 g (50 mMol) frisch bereiteten Dichlormethyloxazolins 40) wurden mit chloroformischer Stickstoffwasserstoffsäure-Lösung im Bombenrohr 6 Stdn. auf 150° erhitzt. Nach Abziehen des Chloroforms konnte man das Azid i. Ölpumpenvak. destillieren. Es ging bei 118° und 0.2 Torr über. Ausbeute 6.00 g Azid (62.5 % d. Th.). Wenn man die Substanz bei Raumtemperatur drei Tage stehen liess, erfolgte nur eine 10-proz. Umsetzung.

|         |                  |                            |                           |
|---------|------------------|----------------------------|---------------------------|
| (WB 74) | 4.110 mg Subst., | 3.740 mg CO <sub>2</sub> , | 1.320 mg H <sub>2</sub> O |
|---------|------------------|----------------------------|---------------------------|

|                                                                       |      |         |        |
|-----------------------------------------------------------------------|------|---------|--------|
| C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> ON <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> (197.0) | Ber. | C 24.39 | H 3.07 |
|                                                                       | Gef. | C 24.65 | H 3.57 |

Da die Substanz leicht Stickstoff verlor, waren die bisherigen Analysenwerte unbefriedigend. Im IR-Spektrum trat die Azidbande bei 2130 cm<sup>-1</sup> deutlich auf.

### N, N' -Di-( $\beta$ -azidoäthyl)-oxalsäurediamid.

20.00 g (0.16 Mol) Dioxazolin 41) wurden mit der berechneten Menge Stickstoffwasserstoffsäure-Lösung 5 Stdn. im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Nach Abziehen des Chloroforms blieben farblose Kristalle zurück, die man aus Isopropanol umkristallisieren konnte. Schmp. 136 - 139°. Die Ausbeute war fast quantitativ.

|         |                  |                                     |                           |
|---------|------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| (WB 75) | 3.203 mg Subst., | 3.772 mg CO <sub>2</sub> ,          | 1.350 mg H <sub>2</sub> O |
| (WB 76) | 1.173 mg Subst., | 0.541 ccm N <sub>2</sub> bei 25° u. | 716 Torr                  |

|                                                                      |      |         |        |         |
|----------------------------------------------------------------------|------|---------|--------|---------|
| C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> N <sub>8</sub> (336.2) | Ber. | C 31.88 | H 4.46 | N 49.59 |
|                                                                      | Gef. | C 32.14 | H 4.72 | N 49.71 |

### Umsetzung von 2-Methyl-oxazolin mit 5-Phenyl-tetrazol.

3.60 g (25 mMol) 5-Phenyl-tetrazol wurden mit 8.50 g (100 mMol) Methyl-oxazolin 30 Min. im Ölbad auf 130° erhitzt, wobei nach kurzer Zeit das Tetrazol völlig in Lösung ging. Man zog anschliessend das überschüssige Oxazolin i. Vak. ab und behandelte den trockenen, kristallinen Rückstand zur Abtrennung von nicht umgesetzten Phenyl-tetrazols mit Bicarbonatlösung. Die Rohausbeute betrug 5.4 g; (95 % d. Th.), bezogen auf das eingesetzte Tetrazol). Die Substanz liess sich gut aus Amylacetat umkristallisieren und ergab grobe, farblose Spiesse (Schmp. 114 - 116°).

|                            |                  |                                     |                           |
|----------------------------|------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| (WB 77)                    | 3.083 mg Subst., | 6.482 mg CO <sub>2</sub> ,          | 1.550 mg H <sub>2</sub> O |
| (WB 78)                    | 2.383 mg Subst., | 0.663 ccm N <sub>2</sub> bei 24° u. | 723 Torr                  |
| $C_{11}H_{13}N_5O$ (231.2) |                  |                                     |                           |
|                            | Ber. C           | 57.19                               | H 5.67 N 30.32            |
|                            | Gef. C           | 57.38                               | H 5.63 N 30.42            |

### Umsetzung von 2-Phenyl-oxazolin mit 5-Phenyl-tetrazol.

3.00 g (20 mMol) frisch bereiteten Phenylloxazolins wurden ohne Lösungsmittel mit 3.00 g (20 mMol) 5-Phenyl-tetrazol 10 Min. im Erlenmeyerkolben auf dem Dampfbad erhitzt. Anschliessend versetzte man die klare Lösung mit Wasser und drückte die ausgefallenen, farblosen Kristalle auf einem Tonteller ab. Dann trennte man mit Bicarbonat vom nicht umgesetzten Tetrazol und kristallisierte aus Amylacetat um. Farblose Nadelchen, Schmp. 155 - 157°, Ausbeute 4.30 g (71 % d. Th.).

|                            |                  |                                     |                           |
|----------------------------|------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| (WB 79)                    | 4.161 mg Subst., | 10.010 mg CO <sub>2</sub> ,         | 1.860 mg H <sub>2</sub> O |
| (WB 80)                    | 2.992 mg Subst., | 0.662 ccm N <sub>2</sub> bei 27° u. | 719 Torr.                 |
| $C_{16}H_{15}N_5O$ (293.3) |                  |                                     |                           |
|                            | Ber. C           | 65.58                               | H 5.16 N 23.90            |
|                            | Gef. C           | 65.65                               | H 5.00 N 23.82            |

### Verseifung von $\beta$ -(5-Phenyl-tetrazolyl-(1))-benzoyl-äthylamin.

4.40 g (15 mMol) der obigen Verbindung wurden mit 25 ccm Bromwasserstoffsäure 8 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Ein Teil der Benzoesäure schied sich im Kühler ab; der Rest kristallisierte aus der sauren Lösung aus. Nach Absaugen und Versetzen mit Natronlauge schüttelte man dreimal mit Äther aus. Man dampfte auf dem Wasserbad ein und fällte das aminartig riechende Öl mit methanolischer Pikrinsäurelösung. Die Fällung erfolgte augenblicklich. Die gelben, feinen Nadelchen liessen sich aus Methanol umkristallisieren und schmolzen im Intervall von 180 - 210°. Die Rohausbeute an Pikrat betrug 5.00 g (80 % d. Th., bezogen auf das benzoyleierte Amin).

(WB 81) 2.584 mg Subst., 0.643 ccm N<sub>2</sub> bei 26° u. 714 Torr;

C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>8</sub>O<sub>7</sub> (418.4) Ber. N 26.72  
Gef. N 26.69

Der grosse Schmelzintervall lässt darauf schliessen, dass es sich um ein Isomeren-  
gemisch handelt.

Freies Amin wurde in Phenol-Wasser chromatographiert und zeigte beim Entwik-  
keln mit Ninhydrin zwei Flecken mit den R<sub>f</sub>-Werten 0.56 und 0.84. -

Umsetzung von 5-Aminotetrazol mit 2-Methyloxazolin.

4.25 g (50 mMol) Aminotetrazol wurden mit 17.00 g (200 mMol) Methyl-  
oxazolin versetzt, wobei bereits in der Kälte nach ungefähr einer Min. Reaktion  
eintrat. Man erwärmte noch ca. 15 Min. auf dem Dampfbad und filtrierte von  
dem farblosen Kristallpulver ab. Zur Abtrennung von nicht umgesetztem Tetrazol  
digerierte man mit wenig warmer Bicarbonatlösung, filtrierte ab und wusch mit  
etwas Äther nach. Die Substanz liess sich aus Wasser umkristallisieren und lieferte  
feine, farblose Nadelchen (Schmp. 145°). Die Ausbeute war quantitativ.

(WB 82) 1.252 mg Subst., 0.582 ccm N<sub>2</sub> bei 25° u. 706 Torr

C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>O (170.1) Ber. N 49.44  
Gef. N 49.46

Umsetzung von 5-Phenyl-tetrazol mit 4-Oxazolin-carbon-  
säure-isopropylester.

4.40 g (30 mMol) Phenyltetrazol wurden mit 11.70 g (50 mMol) Oxazolin-  
ester 42) eine halbe Stde. im Ölbad auf 140° erhitzt. Nach 5 - 10 Min. bildete  
sich eine tief dunkelrote Lösung. Nach beendigter Reaktion liess man zunächst  
erkalten und rieb dann die zähe Masse mit n-Dibutyläther an. Nach ca. einer  
Stde. war das Produkt erstarrt und liess sich aus n-Dibutyläther umkristallisieren.  
Man erhielt 9.50 g farblose, pulvrige Kristalle (Schmp. 128 - 130°, Ausbeute  
85 % d. Th., bezogen auf Tetrazol).

(WB 83) 3.619 mg Subst., 8.463 mg CO<sub>2</sub>, 1.833 mg H<sub>2</sub>O

(WB 84) 3.187 mg Subst., 0.533 ccm N<sub>2</sub> bei 23° u. 722 Torr

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (379.4) Ber. C 63.31 H 5.58 N 18.46  
Gef. C 63.81 H 5.67 N 18.32

Verseifungsversuche des  $\beta$ -(5-Phenyl-tetrazolyl-(1))-N-benzoyl-alanin-isopropylesters.

- 1) 3.80 g des Esters (10 mMol) wurden 5 Tage mit gesättigter Barytlösung unter Durchleiten von Stickstoff und unter Rückfluss gekocht. Nach Aufarbeiten wurde quantitativ 5-Phenyl-tetrazol isoliert.
- 2) 3.80 g des Esters wurden, wie unter 1) nur 9 Stdn. verseift. Auch hier wurde quantitativ 5-Phenyl-tetrazol isoliert.
- 3) 3.80 g des Esters wurden, wie unter 1) und 2) nur 2 1/2 Stdn. verseift. Auch hier resultierte quantitativ 5-Phenyl-tetrazol.
- 4) 3.80 g des Esters wurden 15 Stdn. mit Bromwasserstoffsäure ( $d = 1.49$ ) unter Rückfluss gekocht. Auch bei diesem Versuch wurde ausschliesslich 5-Phenyl-tetrazol neben Benzoesäure und wenig Ammoniumbromid isoliert.
- 5) 7.60 g des Esters (20 mMol) wurden drei Stdn. mit 4 n HCl gekocht. Es trat dabei keine Verseifung ein (Ausgangsmaterial wurde quantitativ zurückerhalten).
- 6) 7.60 g des Esters wurden mit 5 n HCl 4 Stdn. im Bombenrohr auf  $150^{\circ}$  erhitzt. Es trat dabei immer noch keine nennenswerte Verseifung ein.
- 7) 2.60 g des Esters wurden mit 5 n HCl 12 Stdn. im Bombenrohr auf  $150^{\circ}$  erhitzt. Dabei waren noch 18 % des Ausgangsmaterials unverseift. Die als Verseifungsprodukte resultierenden Säuren schieden sich beim Erkalten ab. Es wurden 2.00 g eines Gemisches von 1.10 g Benzoesäure und 0.90 g 5-Phenyl-tetrazol isoliert, was einer nahezu quantitativen Abspaltung der Seitenkette vom Tetrazolring entspricht. Weiterhin wurden etwa 20 mg Ammonchlorid und ca. 10 mg einer Substanz isoliert, die mit Ninhydrin eine Violettfärbung ergab. Von dieser leicht bräunlichen, schmierigen Kristallmasse wurden ein Chromatogramm in Phenol/Wasser hergestellt und mit Ninhydrin zwei Flecken entwickelt mit den Rf-Werten 0.52 und 0.87. Serin, Alanin und Ammonchlorid als Vergleichssubstanzen ergaben andere Rf-Werte. -

Legende zur Tabelle Seite 10.

Zur Azidierung wurde ausschliesslich Benzonitril verwendet. Die Menge Lösungsmittel bemisst sich jeweils nach der verwendeten Menge Aluminiumchlorid, d.h. für je log 100 ccm absol. Tetrahydrofuran. Aufarbeitung durch Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. und Ansäuern mit einem mässigen Überschuss an halbkonz. HCl, wobei zum Teil Ausfällung des Phenyltetrazols zusammen mit NaCl erfolgt, weshalb nachträglich mit dem doppelten Volumen Wasser versetzt wurde. Das Tetrazol scheidet sich fast quantitativ ab. -

# LITERATURVERZEICHNIS

- (1) K. KOHL: Dissertation München (1957)
- (2) V. ETTTEL und J. NOSEK: Collect. Trav. chim. Tchechoslov. 15, 535 (1950)
- (3) K. KOHL: Dissertation München (1957)
- (4) E. WIBERG und H. MICHAUD:  
Z. Naturforsch. 9b, 496 (1954)
- (5) H. BEHRINGER und W. GRIMME:  
Chem. Ber. 92, 2967 (1959)
- (6) DRP. Nr. 521870, KNOLL A.G. (1929) Friedländer 17 (1930)
- (7) A. PINNER: Die Iminoäther und ihre Derivate, Verlag Oppenheimer, Berlin (1892)
- (8) R. M. HERBST und J. S. MEHINA:  
J. org. Chemistry 15, 1882 (1950)
- (9) K. KOHL: Dissertation München (1957)
- (10) P. MARQUARDT und H. SCHUMACHER:  
Arzneimittelforschg. 4, 223 (1954)
- (11) J. H. BOYER und F. C. CANTER:  
Chem. Reviews 54, 1 (1954)
- (12) R. HUISGEN, J. SAUER, H. J. STURM und J. MARKGRAF:  
Chem. Ber. 93, 2106 (1960)
- (13) O. GRYSZKIEWICZ-TROCHIMOWSKI:  
CR. hebd. Séances Acad. Sci. I<sup>er</sup> Semestre (T. 246,  
N<sup>o</sup>. 18) 2627 (1958)
- (14) K. KOHL: Dissertation München (1957)
- (15) K. KOHL: Dissertation München (1957)
- (16) C. R. JACOBSON und E. D. AMSTUTZ:  
J. org. Chemistry 18, 1184 (1953)
- (17) K. BODENDORF: Liebigs Ann. Chem. 623, 109 (1959)
- (18) A. STRECKER: Liebigs Ann. Chem. 75, 27 (1850)
- (19) H. BEHRINGER und W. GRIMME:  
Chem. Ber. 92, 2967 (1959)

- (20) S.GABRIEL und T. HEYMANN:  
Ber. dtsh. chem. Ges. 23, 2493 (1890)
- (21) K. KUCHINKA: Dissertation München (1960)
- (22) H. BAUDISCH: Dissertation München (1957)
- (23) K. KUCHINKA: Dissertation München (1960)
- (24) F. CRAMER, K. PAWELZIK und H. J. BALDAUF:  
Chem. Ber. 91, 1049 (1958)
- (25) K. KOHL: Dissertation München (1957)
- (26) N. L. SMITH: J. org. Chemistry, 15, 1125 (1950)
- (27) J. PINOW und E. MÜLLER:  
Ber. dtsh. chem. Ges. 28, 151 (1895)
- (28) J. G. ERICKSON: J. Amer. chem. Soc. 73, 1338 (1951)
- (29) LIMPRICHT und SCHWANERT:  
Ber. dtsh. chem. Ges. 4, 379 (1871)
- (30) J. W. CORNFORTH und R. H. CORNFORTH:  
J. org. Chemistry 69, 96 (1947)
- (31) P. EDMAN: Acta Chim. Scand. 1, 277 (1950)
- (32) H. BEHRINGER und H. TAUL:  
Chem. Ber. 90, 1405 (1957)
- (33) S. I. LURE, E. S. CHAMAN und G. A. RAVDEL:  
Zhur. Obshchei Khim. 23, 1392 (1952)
- (34) E. BAMBERGER: Ber. dtsh. chem. Ges. 19, 2635 (1886)
- (35) H. BERGMANN und K. GRAFE:  
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 187, 196 (1930)
- (36) Chemistry of Penicilline p. 839
- (37) F. R. JAPP und A. FINDLAY:  
J. chem. Soc. (London) 75, 1017 (1899)
- (38) H. BAUDISCH: Dissertation München (1957)
- (39) H. BAUDISCH: Dissertation München (1957)
- (40) H. BRETSCHNEIDER, G. PIELARSKI und K. BIEMANN:  
Mh. Chem. 85, 882 (1954)

- (41) H. WENKER: J. Amer. chem. Soc. 60, 2152 (1938)
- (42) D.F. ELLIOT: J. org. Chemistry 71, 589 (1949)

## LEBENS LAUF

Am 1. Juni 1931 wurde ich als zweiter Sohn des Fabrikanten Willy Bernheim und seiner Ehefrau Gisela geb. Büttner in Augsburg geboren.

Von 1937 bis 1941 besuchte ich die Volksschule in München. Die ersten beiden Klassen war ich Schüler am Max-Gymnasium und ging nach unserer Ausbombung bis zum Abitur 1950 ans Humanistische Gymnasium in Kempten.

Im Wintersemester 1950/51 immatrikulierte ich mich an der Universität in München für das Fachstudium Chemie. Das Vordiplom legte ich 1954 ab, das Hauptdiplom im Dezember 1956. Im Februar 1957 begann ich unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. H. Behringer mit der Abfassung meiner Diplom- und Doktorarbeit.

Im August 1958 habe ich geheiratet. -







